

## COMPOSES DERIVES DE 1,3-DIPHENYLPROP-2-EN-1-ONE, PREPARATION ET UTILISATIONS

5 La présente invention concerne des dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués, les compositions pharmaceutiques et/ou cosmétiques les comprenant, leurs applications en thérapeutique et/ou en cosmétique, notamment dans les domaines de la santé humaine et animale. La présente invention a également trait à un procédé de préparation de ces dérivés.

10 Les composés selon l'invention représentent un outil thérapeutique avantageux pour l'amélioration des pathologies liées aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique (hyperlipidémie, diabète, obésité etc.) et sont utilisables notamment pour prévenir ou traiter les maladies cardiovasculaires (notamment les maladies coronariennes, l'ischémie cérébrale et les maladies  
15 artérielles périphériques), les dyslipidémies, les pathologies associées au syndrome X, le diabète, l'obésité, l'hypertension, les maladies inflammatoires, les maladies dermatologiques (psoriasis, dermatites atopiques, acné, etc.), l'asthme, les désordres liés au stress oxydatif, les effets du vieillissement en général, par exemple le vieillissement cutané, notamment dans le domaine cosmétique  
20 (l'apparition de rides, etc.). Les composés selon l'invention sont capables d'exercer une activité prophylactique en terme de neuroprotection, et également d'assurer une neuroprotection active dans la phase aiguë des accidents ischémiques cérébraux, qui constituent une des complications majeures des affections cardiovasculaires.

25 Par leur action simultanée sur plusieurs facteurs de risque des maladies cardiovasculaires, les composés selon l'invention permettent une diminution du risque cardiovasculaire global.

30 Les maladies coronariennes, l'ischémie cérébrale et les maladies artérielles périphériques constituent les principales maladies cardiovasculaires selon l'International Atherosclerosis Society (*Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease*, 2003).

Les maladies cardiovasculaires représentent aujourd'hui une des causes majeures de mortalité chez l'adulte dans la plupart des pays développés et dans certains pays en voie de développement. Parmi les maladies cardiovasculaires, la pathologie vasculaire cérébrale représente la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité et la 1<sup>ère</sup> cause de handicap chez l'adulte. Le besoin de stratégies de traitement et/ou de prévention efficaces contre ces pathologies est devenu une urgence mondiale.

Les dyslipidémies (l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie), le diabète et l'hypertension font partie des facteurs de risque cardiovasculaire clairement identifiés (IAS, 2003). Il semble également qu'une protection insuffisante des lipoprotéines contre l'oxydation soit un facteur de risque identifié.

Les études épidémiologiques ont montré qu'il existe un effet synergique entre ces différents facteurs. La présence concomitante de plusieurs d'entre eux conduit à une aggravation dramatique du risque cardiovasculaire. Il convient alors de parler de risque global (*global risk*) pour les maladies cardiovasculaires.

Il existe donc un réel besoin de produits capables d'agir de façon concomitante sur ces différents facteurs de risque et donc de diminuer le risque des maladies cardiovasculaires mais également de traiter chaque dérèglement et ses conséquences pris indépendamment (dyslipidémies, diabète, hypertension, ischémie cérébrale, pathologies associées au syndrome X, obésité, etc.).

Les inventeurs ont montré, de manière surprenante, que les composés selon l'invention sont des activateurs PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) et qu'ils représentent donc un outil thérapeutique avantageux.

Il est bien connu en effet que les PPARs sont associés au métabolisme des lipides et du glucose. Les activateurs de PPARs, les fibrates par exemple, permettent de réguler le cholestérol plasmatique ainsi que la concentration de triglycérides via l'activation de PPAR $\alpha$  (Hourton, Delerive *et al.* 2001). Le traitement avec des fibrates entraîne une augmentation de l'oxydation des acides gras au niveau hépatique. Ils réduisent également la synthèse et l'expression des triglycérides (Staels and Auwerx 1998). Les activateurs de PPAR $\alpha$  sont également capables de corriger une hyperglycémie ainsi que la concentration d'insuline. Les fibrates diminuent par ailleurs la masse du tissu adipeux grâce à un mécanisme

indépendant de la prise alimentaire et de l'expression du gène codant pour la leptine (Guerre-Millo, Gervois *et al.* 2000).

L'intérêt thérapeutique des agonistes PPAR $\gamma$  a été largement étudié dans le traitement du diabète de type II (Spiegelman 1998). Il a été montré que les agonistes PPAR $\gamma$  permettent la restauration de la sensibilité à l'insuline des tissus cibles ainsi que la réduction des taux plasmatiques de glucose, de lipides et d'insuline aussi bien dans des modèles animaux de diabète de type II que chez l'homme (Ram 2003).

L'activation des PPARs par les ligands intervient également dans la régulation de l'expression de gènes participant à des processus comme l'inflammation, l'angiogenèse, la prolifération et la différenciation cellulaires, l'apoptose et les activités de iNOS, de la MMPase et des TIMPs. L'activation de PPAR $\alpha$  dans des kératinocytes entraîne un arrêt de leur prolifération et de l'expression de gènes impliqués dans la différenciation cellulaire (Komuves, Hanley *et al.* 2000).

Il a été aussi démontré que l'activation des PPARs interfère avec la différenciation, la maturation, la migration et l'immunogénécité des cellules dendritiques, qui sont les cellules présentatrices d'antigène les plus puissantes (Gosset *et al.* 2001 ; Nencioni *et al.* 2002 ; Angeli *et al.* 2003).

Les PPARs ont des propriétés anti-inflammatoires car ils interfèrent négativement dans des mécanismes de transcription impliquant d'autres facteurs de transcription tels que NF-kB ou les activateurs de la transcription (STAT) et AP-1 (Desvergne and Wahli 1999). Ces propriétés anti-inflammatoires et anti-prolifératives font des PPARs des cibles thérapeutiques d'intérêt pour le traitement de maladies comme les maladies occlusives vasculaires (athérosclérose, etc.), l'ischémie cérébrale, l'hypertension, les maladies liées à une néo-vascularisation (rétinopathies diabétiques, etc.), les maladies inflammatoires (maladie de Bowel, psoriasis, etc.), l'asthme et les maladies néoplasiques (carcinogenèse, etc.).

De plus, les composés selon l'invention présentent l'avantage d'être des antioxydants.

Les radicaux libres interviennent en effet dans un spectre très large de pathologies comme les pathologies cardiovasculaires (athérosclérose, etc.),

l'ischémie cérébrale, les désordres génétiques et métaboliques (diabète, etc.) mais également les maladies infectieuses et dégénératives (Alzheimer, Parkinson, Prion, etc.), les problèmes ophtalmiques, le vieillissement, les allergies, l'initiation et la promotion cancéreuse (Mates, Perez-Gomez *et al.* 1999).

5 Les espèces réactives oxygénées (ROS) sont produites pendant le fonctionnement normal de la cellule. Les ROS sont constituées de radicaux hydroxyle ( $\text{OH}^\bullet$ ), de l'anion superoxyde ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ), du peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et de l'oxyde nitrique ( $\text{NO}^\bullet$ ). Ces espèces sont très labiles et du fait de leur grande réactivité chimique, elles peuvent également constituer un danger pour les  
10 fonctions biologiques des cellules en provoquant des réactions de peroxydation lipidique, l'oxydation de certaines enzymes et des oxydations très importantes de protéines qui mènent à leur dégradation.

La prise en charge des ROS se fait via un système antioxydant comprenant une composante enzymatique (superoxyde dismutase, catalase et glutathion  
15 peroxydase) et une composante non enzymatique essentiellement les caroténoïdes, la vitamine C et la vitamine E (Gilgun-Sherki, Melamed *et al.* 2001).

De plus, les résultats de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont montré la participation potentielle des LDL (Low Density Lipoproteins) oxydées à  
20 l'athérosclérose. La plaque d'athérosclérose à développement lent comporte un noyau riche en cholestérol entouré d'une coque de tissus fibreux. La fissuration de la plaque est de plus en plus considérée comme le résultat de modifications inflammatoires chroniques dans la région de la coque fibreuse. Les médiateurs de l'inflammation tels que les cytokines influencent plusieurs processus biologiques  
25 dans la coque fibreuse de la plaque, diminuant sa résistance à la rupture.

Les cytokines inflammatoires dans la plaque athéromateuse, dont l'interleukine 1, le facteur de nécrose tumorale ( $\text{TNF-}\alpha$  et l'homologue de surface de  $\text{TNF}\alpha$  appelé CD-40 ligand), conduisent à la production par les macrophages et les cellules musculaires lisses d'enzymes qui peuvent affaiblir la matrice  
30 extracellulaire. De la fissuration de la coque peuvent résulter des thromboses occlusives.

Les composés selon l'invention sont aussi des outils thérapeutiques avantageux pour le traitement et/ou la prévention de l'ischémie cérébrale de par leurs propriétés pharmacologiques et notamment anti-inflammatoires.

Le premier événement de l'ischémie cérébrale survient dans les premières heures, et consiste en une libération massive de glutamate qui aboutit à une dépolarisation neuronale ainsi qu'à un oedème cellulaire. L'entrée de calcium dans la cellule induit des dégâts mitochondriaux favorisant la libération de radicaux libres ainsi que l'induction d'enzymes qui provoquent la dégradation membranaire des neurones. L'entrée de calcium et la production de radicaux libres activent à leur tour certains facteurs de transcription, comme NF- $\kappa$ B. Cette activation induit des processus inflammatoires comme l'induction de protéines d'adhésion au niveau endothélial, l'infiltration du foyer ischémique par les polynucléaires neutrophiles, l'activation microgiale, l'induction d'enzymes comme l'oxyde nitrique (NO) synthase de type II ou la cyclooxygenase de type II. Ces processus inflammatoires conduisent à la libération de NO ou de prostanoïdes qui sont toxiques pour la cellule. L'ensemble de ces processus aboutit à un phénomène d'apoptose provoquant des lésions irréversibles (Dirnagl, Iadecola *et al.* 1999).

Le concept de neuroprotection prophylactique s'appuie sur des bases expérimentales mettant en évidence une résistance vis-à-vis de l'ischémie dans des modèles animaux. Différents mécanismes de résistance à l'ischémie cérébrale ont été mis en évidence : cytokines, voies de l'inflammation, radicaux libres, NO, canaux potassique ATP dépendant, adénosine. Les composés selon l'invention présentent ainsi l'avantage de jouer le rôle de neuroprotecteur.

Enfin, les composés selon l'invention présentent un intérêt particulier dans le traitement des pathologies inflammatoires, notamment dans le traitement de l'asthme. En effet, la prévalence des maladies allergiques, notamment de l'asthme, s'accroît régulièrement dans l'ensemble des pays industrialisés, représentant un problème majeur de santé publique. Quel que soit le mécanisme en cause, les affections d'origine allergiques ont en commun une réaction inflammatoire initiée par les cellules dendritiques présentant l'antigène. Les inventeurs ont montré que les composés de la présente invention interfèrent avec la différenciation et la maturation de ces cellules dendritiques et inhibent la

migration de ces cellules vers les organes lymphoïdes secondaires. De plus, il a été montré que les composés selon l'invention présentent une capacité réduite à induire la prolifération des cellules T CD4+ naïves.

Les composés selon l'invention interfèrent donc avec l'initiation de la réponse immunitaire et représentent donc un outil thérapeutique avantageux pour le traitement de l'asthme.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués, des compositions pharmaceutiques et/ou cosmétiques les comprenant, leurs applications en thérapeutique et/ou en cosmétique, notamment dans les domaines de la santé humaine et animale. La présente invention a également trait à un procédé de préparation de ces dérivés.

Les inventeurs ont mis en évidence, de manière surprenante, que les composés selon l'invention possèdent une activité PPAR agoniste et des propriétés antioxydantes. Les composés selon l'invention sont donc capables d'interférer avec au moins deux voies de signalisation qui sont activées en particulier pendant l'inflammation : la production de cytokines ainsi que la production de radicaux libres. En agissant de manière synergique les composés selon l'invention représentent un moyen thérapeutique et/ou cosmétique avantageux pour le traitement des maladies cardiovasculaires, des pathologies associées au syndrome X, des dyslipidémies, du diabète, de l'obésité, de l'hypertension, des maladies inflammatoires, des maladies dermatologiques (psoriasis, dermatites atopiques, acné, etc.), de l'asthme, des désordres liés au stress oxydatif, du vieillissement en général, par exemple du vieillissement cutané, notamment dans le domaine cosmétique (l'apparition de rides, etc.).

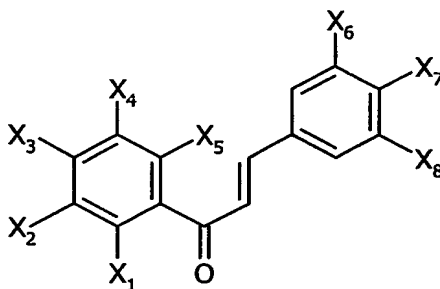
D'autre part, les composés selon l'invention sont capables d'exercer une activité prophylactique en terme de neuroprotection, et également d'assurer une neuroprotection active dans la phase aiguë des accidents ischémiques cérébraux.

Enfin, les composés selon l'invention représentent un outil thérapeutique avantageux pour prévenir et/ou traiter plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires liés aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique (hyperlipidémie, diabète, obésité etc.). Ils permettent la diminution du risque global.

La présente invention a donc pour but de proposer de nouveaux dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués présentant une formule améliorée et une efficacité thérapeutique satisfaisante.

5

Ces buts et d'autres sont atteints par la présente invention qui a notamment pour objet des dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués de formule générale (I) suivante :



10

(I)

dans laquelle :

15

$X_7$  représente un groupement répondant à la formule suivante :  $G_7-R_7$  dans laquelle  $G_7$  est un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_7$  est une chaîne alkyle telle que définie ci-après, substituée par un groupement du groupe 1 ou un groupement du groupe 2,  $R_7$  peut éventuellement être également substitué par un groupement aryle,

20

les substituants du groupe 1 sont choisis parmi les groupements carboxy de formule :  $-COOR_a$ , les groupements carbamoyles de formule :  $-CONR_bR_c$  ou le groupement tetrazolyle,

les substituants du groupe 2 sont choisis parmi l'acide sulfonique ( $-SO_3H$ ) et les groupements sulfonamide de formule :  $-SO_2NR_bR_c$ ,

25

avec  $R_a$ ,  $R_b$  et  $R_c$ , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle substitué ou non,

les groupements  $X_i$  avec  $i = 1, 2, 3, 4$  ou  $5$ , identiques ou différents, représentent un atome d'halogène ou un groupement thionitroso ou répondent respectivement à la formule  $(G_i-R_i)_n-G'_i-R'_i$  dans laquelle :

- $n$  peut prendre les valeurs  $0$  ou  $1$ ,
- $G_i$  et  $G'_i$ , identiques ou différents, représentent une simple liaison, un atome d'oxygène ou un atome de soufre,
- $R_i$  et  $R'_i$ , identiques ou différents, représentent un radical alkyle, alkényle, aryle ou un hétérocycle,
- $R'_i$  peut également représenter un atome d'hydrogène,

les groupements  $X_i$  avec  $i = 6$  ou  $i = 8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'halogène ou répondent à la formule  $G'_i-R'_i$ ,  $G'_i$  et  $R'_i$  étant tels que définis précédemment,  $X_6$  et  $X_8$  ne représentant pas simultanément un atome d'hydrogène,

$X_i$  avec  $i = 1, 2, 3, 4, 5, 6$  ou  $8$  ne pouvant représenter un hétérocycle directement lié au cycle aromatique de la 1,3-diphényl prop-2-én-1-one,

à l'exclusion des composés de formule (I) pour lesquels simultanément :

- un des groupements  $X_1, X_2, X_3, X_4$  ou  $X_5$  est un groupement hydroxyle,
- $G_7$  est un atome d'oxygène,
- et un des groupements  $X_6$  ou  $X_8$  est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un hydroxyle ou un groupement alkyloxy,

à l'exclusion des composés de formule (I) pour lesquels simultanément :

- les groupements  $X_1, X_2$  et  $X_4$  représentent simultanément un atome d'hydrogène,
- les groupements  $X_6$  et  $X_8$  représentent  $G'_iR'_i$ ,
- le groupement  $X_5$  représente un groupement thionitroso ou un groupement  $G'_iR'_i$ ,
- le groupement  $X_3$  représente un halogène ou un groupement  $G'_iR'_i$ ,

dans lesquels  $G'_i$  représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou une simple liaison et  $R'_i$  représente un groupement alkyle saturé, linéaire, ramifié ou cyclique, halogéné ou non, ou un atome d'hydrogène.



Selon un mode particulier, les composés de formule (I) sont tels que définis ci-dessus et excluent les composés de formule (I) pour lesquels simultanément :

- les groupements  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_4$  représentent simultanément un atome d'hydrogène,
- et un des groupements  $X_3$  ou  $X_5$  représente un atome d'hydrogène ou un halogène ou un radical alkyle ou un radical alkyloxy ou un radical alkylthio ou un groupement hydroxyle ou un groupement thiol ou un groupement thionitroso.

De manière préférentielle, un objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (Ia) qui correspondent aux composés de formule générale (I) dans laquelle  $X_1$  et  $X_5$  sont des atomes d'hydrogène.

De manière préférentielle, la présente invention concerne des composés de formule générale (Ib) qui correspondent aux composés de formule générale (I) dans laquelle  $X_2$  et  $X_4$  sont des radicaux alkyle et plus avantageusement dans laquelle  $X_1$  et  $X_5$  sont des atomes d'hydrogène.

Un objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (Ic) qui sont des composés de formule générale (I) dans laquelle  $X_1$ ,  $X_3$  et  $X_4$  sont des radicaux alkyle.

Un autre objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (Id) qui sont des composés de formule générale (I) dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_4$  et  $X_5$  sont des atomes d'hydrogène.

Un autre objet de l'invention concerne les composés de formule générale (II) qui sont des composés de formule générale (I) dans laquelle  $X_6$  et  $X_8$  sont des radicaux alkyle.

De manière encore plus préférentielle, les composés de formule générale (II) sont ceux dans laquelle  $X_1$  et  $X_5$  sont des atomes d'hydrogène et avantageusement dans laquelle  $X_2$  et  $X_4$  sont des radicaux alkyle.

5 Un autre objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (II) dans laquelle  $X_1$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_6$  et  $X_8$  sont des radicaux alkyle.

10 Un autre objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (II) dans laquelle  $X_6$  et  $X_8$  sont des radicaux alkyles et  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_4$  et  $X_5$  sont des atomes d'hydrogène.

15 Selon un aspect particulier de l'invention, les composés de formule (I) sont tels que définis ci-avant avec  $X_3$  qui représente un atome d'halogène ou un groupement thionitroso ou répond à la formule  $(G_i-R_i)_n-G'_i-R'_i$  telle que définie antérieurement, dans laquelle  $G'_i$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre.

20 La présente invention inclut également les isomères optiques et géométriques, les racémates, les tautomères, les sels, les hydrates et les mélanges des composés selon l'invention.

25 La présente invention inclut également de préférence les prodrogues des composés selon l'invention, qui, après administration chez un sujet, se transforment en composés selon l'invention et/ou les métabolites des composés selon l'invention qui présentent des activités thérapeutiques comparables aux composés selon l'invention.

30 De manière préférentielle, au moins un des groupements  $G_i$  ou  $G'_i$  représente un atome de soufre avec  $i$  pouvant prendre une des valeurs 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8.

Dans le cadre de la présente invention, les dérivés selon l'invention tels que décrits ci-dessus peuvent adopter la conformation *cis* ou *trans*.

Selon la présente invention, le terme « alkyle » désigne un radical hydrocarboné saturé, linéaire, ramifié ou cyclique, halogéné ou non, ayant plus particulièrement de 1 à 24, de préférence 1 à 10, atomes de carbone tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle ou cyclohexyle. Les groupes comportant un ou deux atomes de carbone ou comportant de deux à sept atomes de carbone sont particulièrement préférés. Les groupes méthyle et éthyle sont tout particulièrement préférés.

Selon la présente invention, le terme « alkényle » désigne un radical hydrocarboné insaturé, linéaire, ramifié ou cyclique, halogéné ou non, ayant plus particulièrement de 1 à 24, de préférence 1 à 10, atomes de carbone.

Selon la présente invention, le terme « aryle » désigne un radical hydrocarboné aromatique substitué ou non, en particulier substitué par au moins un atome d'halogène, un radical alkyle, hydroxyle, thiol, alkyloxy, alkylthio, oxime ou thionitroso. Les groupes phényles sont tout particulièrement préférés.

Selon la présente invention, le terme « hétérocycle » désigne un radical cyclique saturé ou insaturé ou aromatique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que azote, soufre et oxygène. Ils peuvent être substitués, avantageusement par au moins un groupement alkyle tel que défini précédemment. Les hétérocycles tels que dithiolanes, pyridine, furanne, thiophène ou morpholine sont particulièrement préférés. Dans le cadre de la présente invention, les hétérocycles pipéridine et pipérazine sont avantageusement substitués par au moins un groupement alkyle tel que défini précédemment.

Le terme thionitroso fait référence à un groupement nitroso lié au cycle aromatique par l'intermédiaire d'un atome de soufre.

Le terme alkyloxy fait référence à une chaîne alkyle liée au cycle par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène. La chaîne alkyle répond à la définition précédemment énoncée.

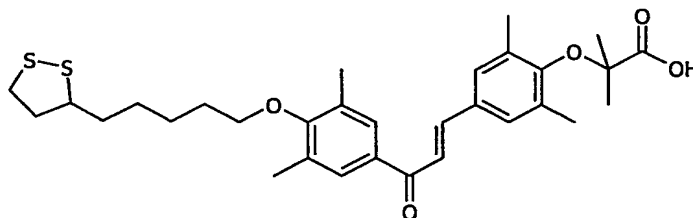
5 Le terme alkylthio fait référence à une chaîne alkyle liée au cycle aromatique par l'intermédiaire d'un atome de soufre (liaison thioéther). La chaîne alkyle répond à la définition précédemment énoncée.

L'atome d'halogène représente un atome de chlore, brome, iode ou fluor.

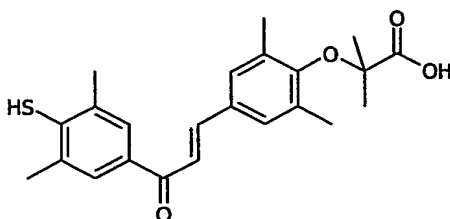
10

Selon un mode particulier de l'invention, les composés préférés sont indiqués ci-dessous avec les formules qui leur sont associées :

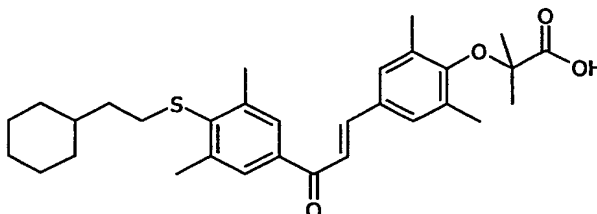
15 La 1-(4-((R,S)-5-[1,2]dithiolan-3-ylpentyl)-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthoxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :



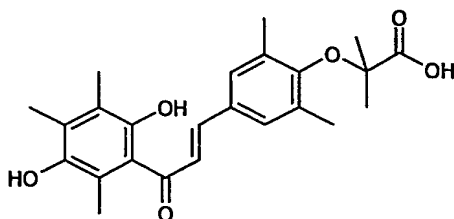
La 1-(4-Mercapto-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthoxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :



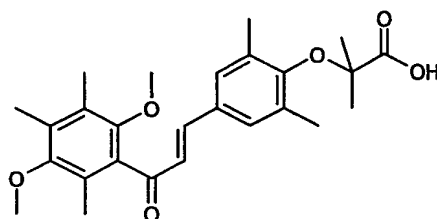
20 La 1-(4-Cyclohexyléthylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthoxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :



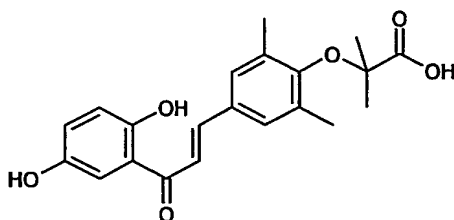
La 1-(2,5-Dihydroxy-3,4,6-triméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :



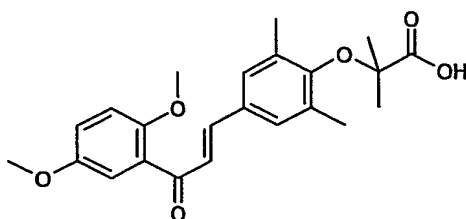
5 La 1-(2,5-Diméthoxy-3,4,6-triméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthoxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :



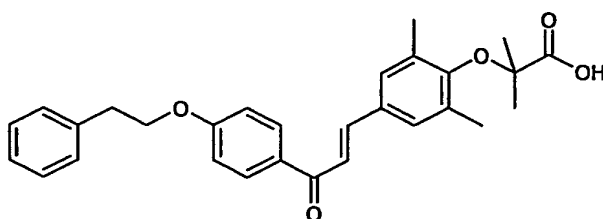
La 1-(2,5-Dihydroxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :



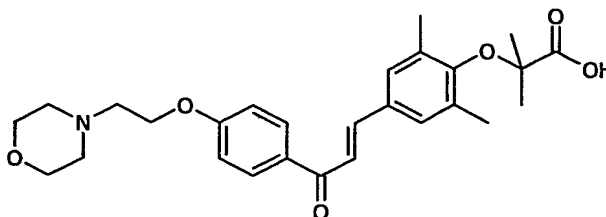
10 La 1-(2,5-Diméthoxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :



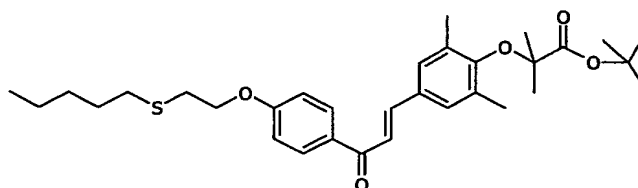
La 1-(4-Phényléthyloxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :



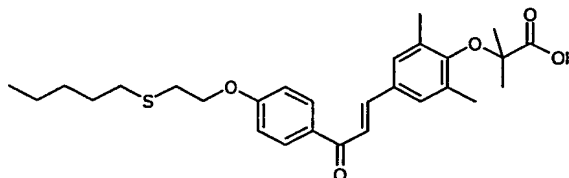
La 1-(4-(Morpholin-4-yléthoxy)phényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :



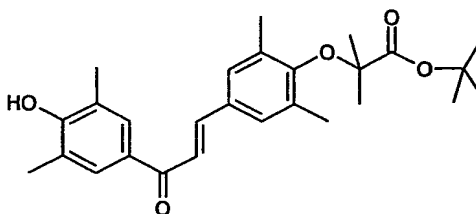
La 1-(4-(Pentylthioéthoxy)phényl)-3-(4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



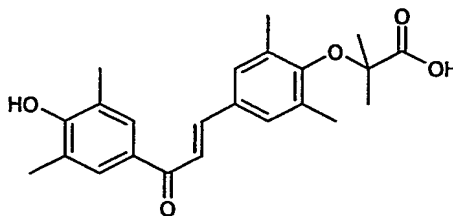
La 1-(4-(Pentylthioéthoxy)phényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



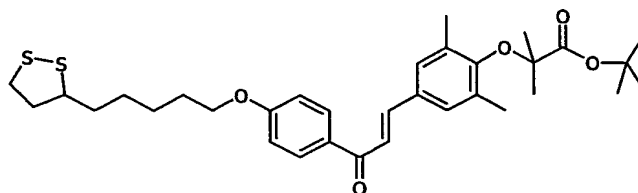
La 1-(4-Hydroxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-ène-1-one :



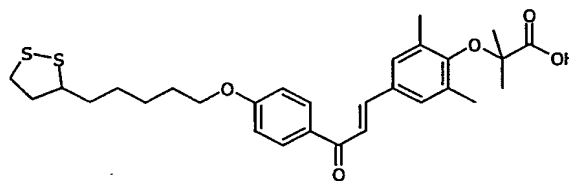
La 1-(4-Hydroxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-ène-1-one :



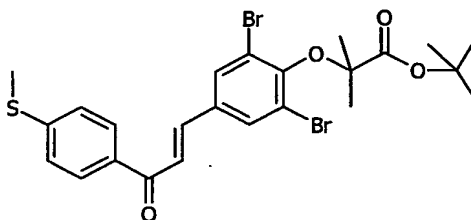
La 1-(4-((R,S)-5-[1,2]dithiolan-3-ylpentyloxy)phényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthyl méthoxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :



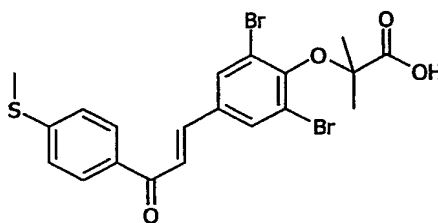
5 La 1-(4-((R,S)-5-[1,2]dithiolan-3-ylpentyloxy)phényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :



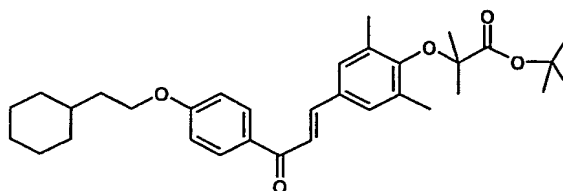
La 1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-dibromophényl)-prop-2-ène-1-one :



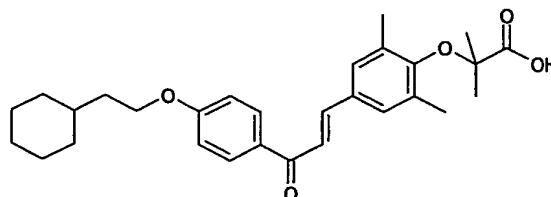
10 La 1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-dibromophényl)-prop-2-ène-1-one :



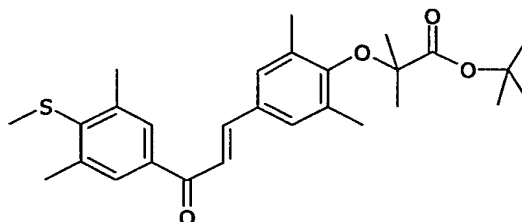
La 1-(4-Cyclohexyléthoxyphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



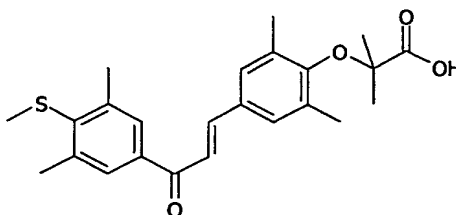
La 1-(4-Cyclohexyléthoxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :



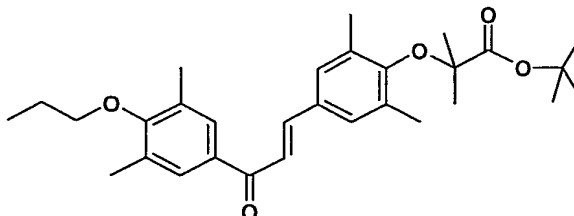
La 1-(4-Méthylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :



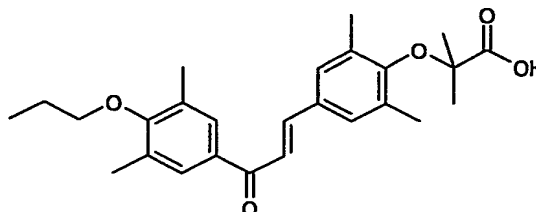
La 1-(4-Méthylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :



La 1-(4-Propyloxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :

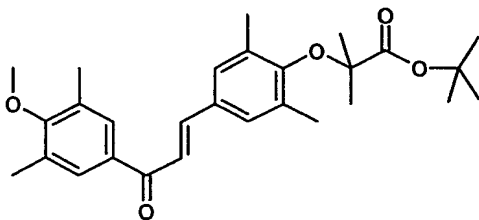


La 1-(4-Propyloxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :

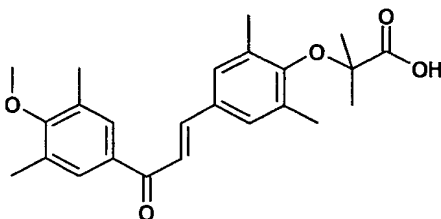




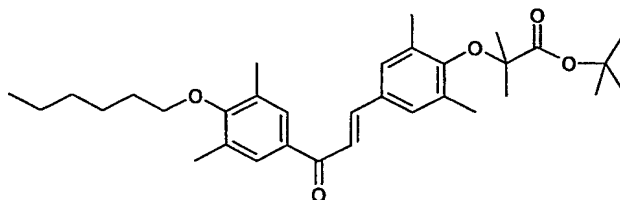
La 1-(4-Méthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-  
 tertibutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



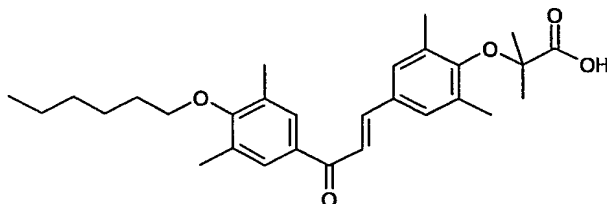
La 1-(4-Méthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-  
 5 diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



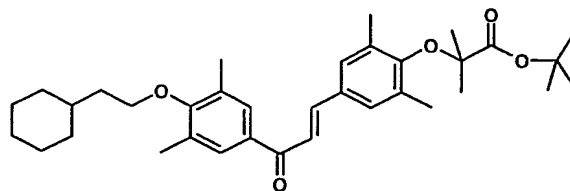
La 1-(4-Hexyloxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertibutyloxy-carbonyldiméthyl  
 méthyloxy -3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



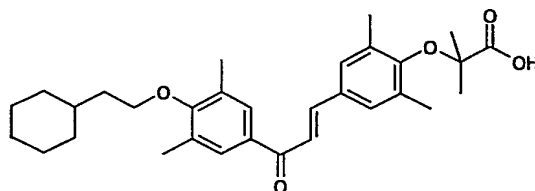
10 La 1-(4-Hexyloxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthyl  
 phényl)prop-2-èn-1-one :



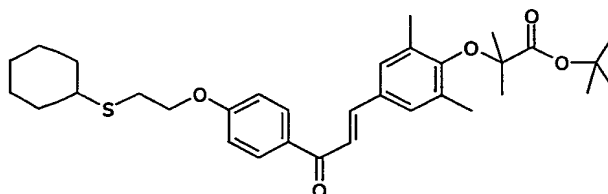
La 1-(4-Cyclohexyléthoxy-3, 5-diméthylphényl)-3-(4-  
 tertibutyloxy-carbonyldiméthyl méthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :



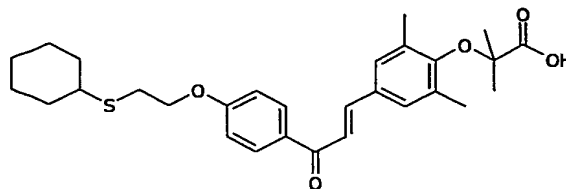
La 1-(4-Cyclohexyléthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :



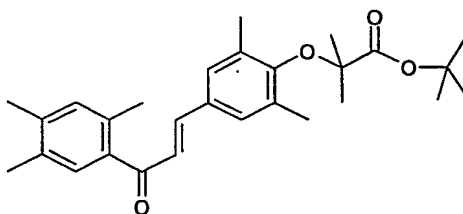
La 1-(4-Cyclohexylthioéthoxyphényl)-3-(4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :



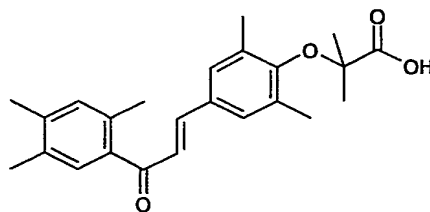
La 1-(4-Cyclohexylthioéthoxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :



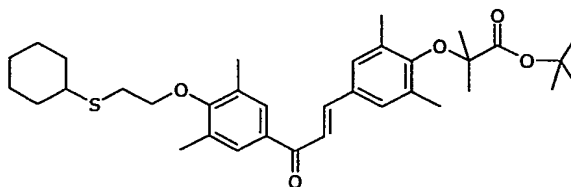
La 1-(2,4,5-Triméthylphényl)-3-(4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :



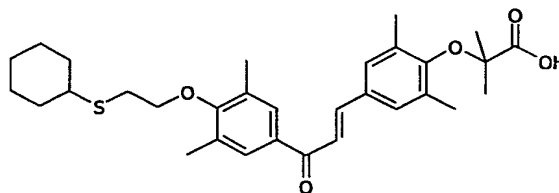
La 1-(2,4,5-Triméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :



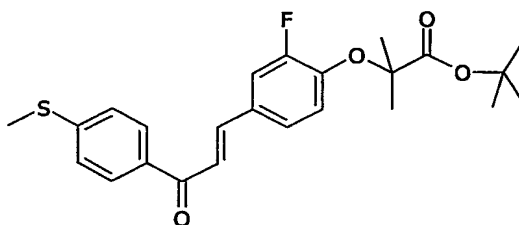
La 1-(4-Cyclohexylthioéthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertibutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :



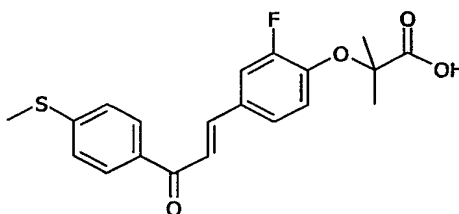
La 1-(4-Cyclohexylthioéthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



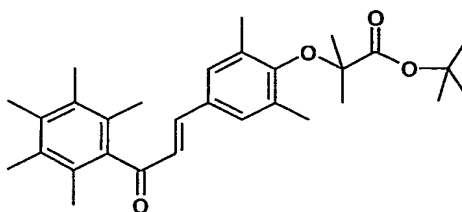
La 1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-tertibutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3-fluorophényl)prop-2-èn-1-one :



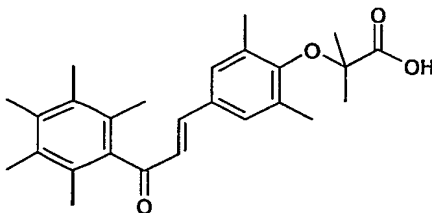
La 1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3-fluorophényl)prop-2-èn-1-one :



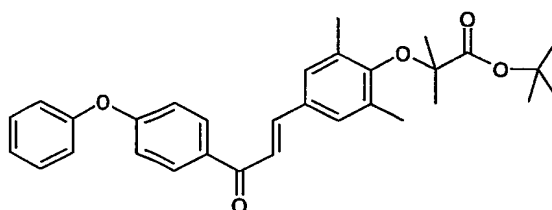
La 1-(2,3,4,5,6-Pentaméthylphényl)-3-(4-tertibutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



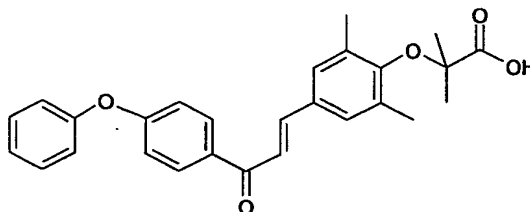
La 1-(2,3,4,5,6-Pentaméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



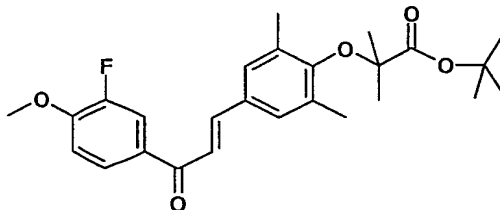
La 1-(4-Phényloxyphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



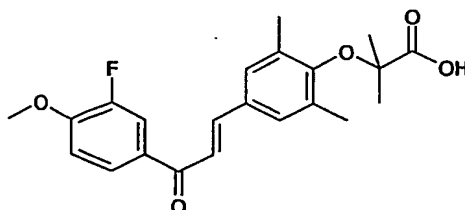
La 1-(4-Phényloxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



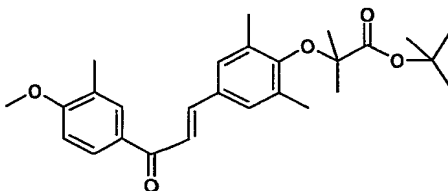
La 1-(4-Méthoxy-3-fluorophényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



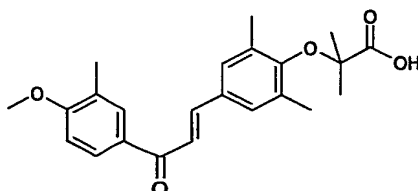
La 1-(4-Méthoxy-3-fluorophényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :



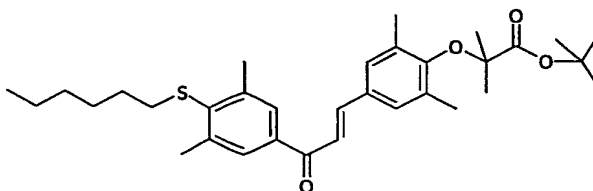
La 1-(4-Méthoxy-3-méthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



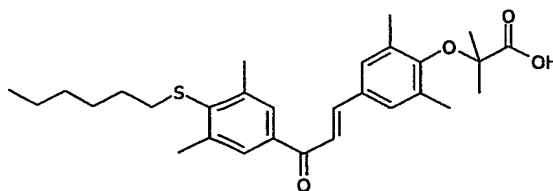
La 1-(4-Méthoxy-3-méthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :



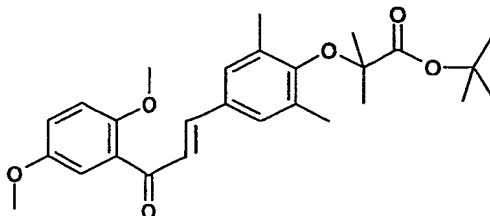
La 1-(4-Hexylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :



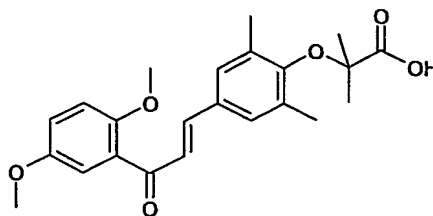
La 1-(4-Hexylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one :



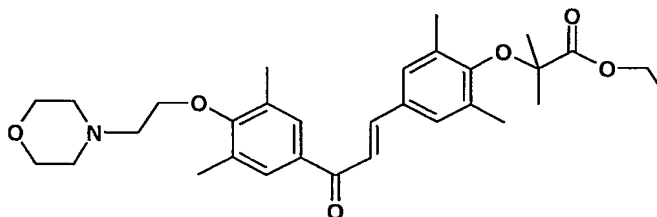
La 1-(2,5-Diméthoxyphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



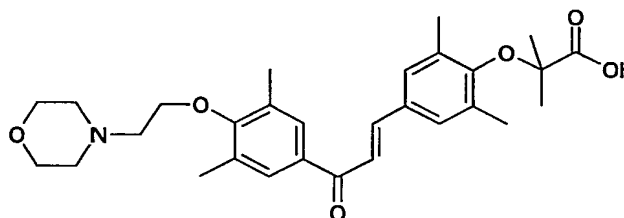
La 1-(2,5-Diméthoxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one :



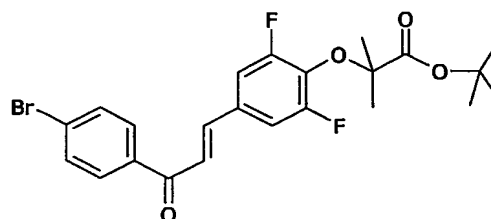
Le chlorhydrate de 1-(3,5-Diméthyl-4-(morpholin-4-yléthoxy)phényl)-3-(4-ethyloxycarbonyl diméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :



5 La 1-(3,5-Diméthyl-4-(morpholin-4-yléthoxy)phényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :

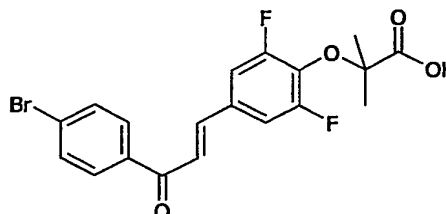


La 1-(4-Bromophényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-difluorophényl)-prop-2-èn-1-one :

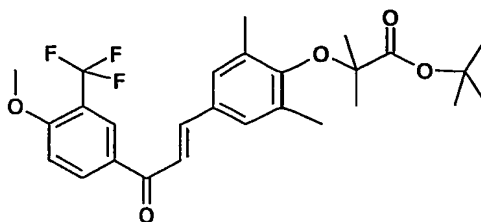


10

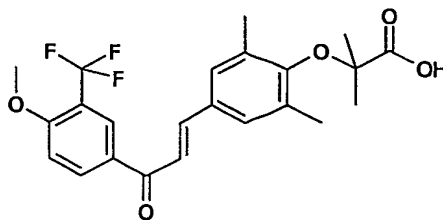
La 1-(4-Bromophényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-difluorophényl)-prop-2-èn-1-one :



15 La 1-(4-Méthoxy-3-trifluorométhylphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :



La 1-(4-Méthoxy-3-trifluorométhylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one :



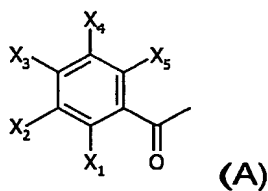
5

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I).

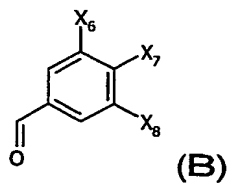
Ce procédé de préparation présente de nombreux avantages. Il est simple à mettre en œuvre industriellement et permet d'obtenir un rendement élevé en composés de formule (I).

10

Le procédé de la présente invention comprend une mise en contact en milieu basique ou en milieu acide d'au moins un composé de formule (A) avec au moins un composé de formule (B), les formules (A) et (B) étant :



15



formules dans lesquelles  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$  et  $X_8$  ont les définitions données précédemment,  $X_7$  pouvant également représenter un groupement hydroxyle ou thiol. Les conditions de mise en œuvre de cette réaction en milieu acide ou

20

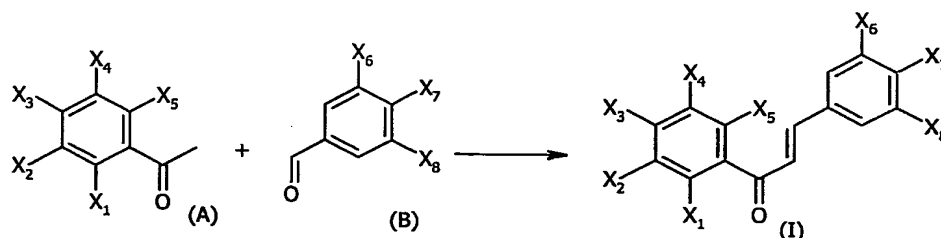
basique sont à la portée de l'homme du métier et peuvent varier dans une large mesure.

La mise en contact de ces deux composés est avantageusement réalisée de manière stœchiométrique. Elle est réalisée de préférence à une température ambiante (entre environ 18°C et 25°C) et à pression atmosphérique.

En milieu basique, la réaction est de préférence réalisée en présence d'une base, tel qu'un hydroxyde de métal alcalin, comme l'hydroxyde de sodium ou un alcoolate de métal alcalin comme l'éthylate de sodium.

En milieu acide, la réaction est de préférence réalisée en présence d'un acide fort, tel que l'acide chlorhydrique.

Le schéma réactionnel peut être représenté comme suit :



La synthèse en milieu basique peut être réalisée de la façon suivante :

La cétone (composé (A)) à 1 équivalent-molaire et l'aldéhyde (composé (B)) à 1 équivalent-molaire sont solubilisés dans une solution hydroalcoolique d'hydroxyde de sodium à 20 équivalents-molaire. L'ensemble est agité pendant environ 18 heures à température ambiante (entre 18 et 25°C). Le milieu est ensuite acidifié (pour atteindre en particulier un pH d'environ 2), notamment avec de l'acide chlorhydrique.

La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substituée attendue peut être obtenue par précipitation ou extraction solide/liquide après évaporation du milieu réactionnel. Elle peut être ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.



La synthèse en milieu acide peut être réalisée de la façon suivante :

La cétone (composé (A)) à 1 équivalent-molaire et l'aldéhyde (composé (B)) à 1 équivalent-molaire sont solubilisés dans une solution d'éthanol saturée d'acide chlorhydrique gazeux. L'ensemble est agité à température ambiante pendant environ 6 heures, le solvant est éliminé, notamment par évaporation sous pression réduite. La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substituée est purifiée, notamment par chromatographie sur gel de silice.

Le procédé de préparation des composés de formule (I) permet de préparer des composés appelés ci-dessous composés intermédiaires. La présente invention a également pour objet certaines matières premières et composés intermédiaires obtenus dans le cadre de la présente invention.

Ces composés intermédiaires sont plus particulièrement choisis parmi :

- La 1-(4-(Pentylthioéthoxy)phényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-((R,S)-5-[1,2]dithiolan-3-ylpentoxy)phényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl) -prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-hydroxy-3,5-dibromophényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-(Cyclohexyléthoxy)phényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Méthylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Méthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-(Cyclohexyléthoxy)-3,5-diméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-(Cyclohexylthioéthoxy)phényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(2,4,5-Triméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

- La 1-(4-(Cyclohexylthioéthoxy)-3,5-diméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-hydroxy-3-fluorophényl)prop-2-èn-1-one ;
- 5    ▪ La 1-(2,3,4,5,6-Pentaméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Phénoxyphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Méthoxy-3-fluorophényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- 10    ▪ La 1-(4-Méthoxy-3-méthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Hexylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(2,5-Diméthoxyphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- 15    ▪ La 1-(4-Bromophényl)-3-(4-hydroxy-3,5-difluorophényl)-prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Méthoxy-3-trifluorométhylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one.

La présente invention a aussi pour objet les composés de formule générale  
20 (I) tels que décrits ci-dessus, à titre de médicaments.

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique et/ou cosmétique comprenant, dans un support acceptable sur le plan pharmaceutique et/ou cosmétique, au moins un composé de formule  
25 générale (I) tel que décrit ci-dessus, éventuellement en association avec un autre actif thérapeutique et/ou cosmétique.

Il s'agit avantageusement d'une composition pharmaceutique et/ou cosmétique pour le traitement des maladies cardiovasculaires, des dyslipidémies, des pathologies associées au syndrome X, du diabète, de l'obésité, de  
30 l'hypertension, des maladies inflammatoires, des maladies dermatologiques (psoriasis, dermatites atopiques, acné, etc.), de l'asthme, des désordres liés au stress oxydatif, du vieillissement en général et par exemple du vieillissement cutané notamment dans le domaine cosmétique (l'apparition de rides, etc.).

D'autre part, les compositions pharmaceutiques et/ou cosmétiques selon l'invention sont capables d'exercer une activité prophylactique en terme de neuroprotection, et également permettent d'assurer une neuroprotection active dans la phase aiguë des accidents ischémiques cérébraux. Enfin, il s'agit  
5 avantageusement d'une composition pharmaceutique et/ou cosmétique pour prévenir et/ou traiter l'apparition de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire liés aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique (hyperlipidémie, diabète, obésité etc.) en permettant la diminution du risque global.

10 L'invention concerne aussi l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) pour la préparation d'une composition pharmaceutique et/ou cosmétique destinée à la mise en œuvre d'une méthode de traitement ou de prophylaxie du corps humain ou animal.

15 L'invention concerne également une méthode de traitement des pathologies liées au métabolisme des lipides et/ou des glucides comprenant l'administration à un sujet, notamment humain, d'une dose efficace d'un composé ou d'une composition pharmaceutique tels que définis ci-avant.

20 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent avantageusement un ou plusieurs excipients ou véhicules, acceptables sur le plan pharmaceutique. On peut citer par exemple des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Les compositions peuvent contenir un ou  
25 plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations (liquides et/ou injectables et/ou solides) sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia,  
30 etc. Les compositions peuvent être formulées sous forme de suspensions injectables, gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant

une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être injectés par voie orale ou systémique, comme par exemple par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie, du mode d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 1 µg et 2g /administration, préférentiellement de 0,1 mg à 1 g /administration. Les administrations peuvent être quotidiennes ou répétées plusieurs fois par jour, le cas échéant. D'autre part, les compositions selon l'invention peuvent comprendre, en outre, d'autres agents ou principes actifs.

## LEGENDE DES FIGURES :

**Les Figures 1a, 1b, 1c** illustrent le caractère antioxydant du composé 2 (Cpd 2) selon l'invention testé à la concentration de  $10^{-4}$ M.

5 **La figure 1a** représente la cinétique de formation de diènes conjugués au cours du temps. La Lag-Phase est de 120 minutes lorsque les LDL sont incubées avec le cuivre seul. Ce délai est de 314 minutes lorsque le milieu contient également le composé 2.

10 **La figure 1b** illustre la vitesse de formation des diènes. Celle-ci est de 1,8 nmol/min/mg de LDL en présence de cuivre seul, elle n'est plus que de 0,1 nmol/min/mg de LDL lorsque le composé 2 est présent dans le milieu.

15 **La figure 1c** représente la quantité maximale de diènes formés au cours de l'expérience. Le cuivre seul induit la formation de 372 nmol/mg de diènes conjugués, cette quantité est de 35 nmol/mg quand le milieu contient également le composé 2, ce qui représente une diminution de 90% de la quantité de diènes formés.

20 **Les Figures 2a, 2b, 2c** illustrent le caractère antioxydant des composé 4 (Cpd 4), composé 6 (Cpd 6) et composé 8 (Cpd 8) selon l'invention testés à la concentration de  $10^{-4}$ M.

**La figure 2a** représente la cinétique de formation de diènes conjugués.

La Lag-Phase est de 132 minutes lorsque les LDL sont incubées avec le cuivre seul. La valeur de la lag phase est respectivement de 401, 205 et 169 minutes en présence des composés 4, 6 et 8.

25 **La figure 2b** représente le calcul de la vitesse de formation des diènes. La vitesse de formation des diènes conjugués par le cuivre est de 2,2 nmol/min/mg de LDL. La présence des composés 4, 6 et 8 provoque une diminution de la vitesse de la réaction d'oxydation des diènes. Elle est de 0,2 nmol/min/mg en présence du composé 4 et de 1,7 nmol/min/mg en présence du composé 6 ou du composé 8.

30 La quantité totale de diènes formés (**figure 2c**) est de 511 nmol/mg de LDL en présence de cuivre seul. En présence des composés 4, 6 et 8, cette quantité passe à 138, 443 et 474 nmol/mg respectivement.

**La Figure 3a** illustre le caractère antioxydant du composé 11 (Cpd 11) selon l'invention.

Le caractère antioxydant du composé 11 a été mis en évidence pour différentes concentrations comprises entre  $10^{-6}$  M et  $3,5 \cdot 10^{-5}$  M.

En l'absence du composé 11, la lag-phase est de 87,2 minutes. Dès la concentration de  $10^{-6}$  M, on note une augmentation de la lag phase par rapport au contrôle : La lag phase est de 101,5 minutes en présence du composé 11 à la concentration de  $10^{-6}$  M. Elle augmente avec la concentration en composé dans le milieu pour atteindre la valeur maximale observée : 210 minutes à la concentration de  $3,3 \cdot 10^{-5}$  M.

**Les Figures 4a, 4b, 4c** illustrent le caractère antioxydant des composé 19 (Cpd 19) et composé 23 (Cpd 23) selon l'invention testés à la concentration de  $10^{-4}$  M.

**La figure 4a** représente la cinétique de formation de diènes conjugués. La Lag-Phase est de 61 minutes en présence de cuivre seul. En présence du composé 19, la lag phase est de 92,5 minutes. Elle est de 96,4 minutes en présence du composé 23.

Le caractère antioxydant des composés 19 et 23 se traduit également par une diminution de la vitesse de formation des diènes et par une diminution de la quantité totale des diènes formés.

En l'absence de composé, la vitesse de formation des diènes est de 1,9 nmol/min/mg de LDL (**figure 4b**). Elle est respectivement de 1,6 et 1,3 nmol/min/mg de LDL en présence des composés 19 et 23. En l'absence de composé, la quantité totale de diènes formés est de 370,9 nmol/mg de LDL (**figure 4c**). Elle est respectivement de 346,6 et 340,3 nmol/ mg de LDL en présence des composés 19 et 23.

**Les Figures 5a, 5b, 5c** illustrent le caractère antioxydant des composé 25 (Cpd 25), composé 27 (Cpd 27), composé 29 (Cpd 29) et composé 31 (Cpd 31) selon l'invention testés à la concentration de  $10^{-4}$  M.

**La Figure 5a** montre la cinétique d'oxydation des LDL en présence des différents composés : elle augmente en présence des différents composés antioxydants. Elle est de 54,9 minutes en présence du composé 29. Elle passe à 87,6 minutes

en présence du composé 25, 124,5 minutes en présence du composé 31 et atteint 170,8 minutes en présence du composé 27.

Le caractère antioxydant de ces composés est également illustré par la vitesse d'oxydation des LDL (figure 5b) et par la mesure de la quantité totale de diènes formés (figure 5c).

La vitesse d'oxydation des LDL est de 2 nmol/min/mg de LDL en l'absence de composés (figure 5b). La présence des composés induit une diminution de la vitesse d'oxydation. La vitesse est de 1,6 nmol/min/mg en présence du composé 25 et de 1,4 nmol/min/mg en présence du composé 31. Cette vitesse est minimale en présence du composé 27 et atteint 0,8 nmol/min/mg.

La quantité totale de diènes formés est de 386 nmol/mg de LDL en l'absence de composés (figure 5c). Elle est de 374 nmol/mg en présence du composé 27, elle est de 365 nmol/mg en présence du composé 25 et de 352 nmol/mg en présence du composé 31.

**Les Figures 6a, 6b, 6c** illustrent le caractère antioxydant du composé 37 (Cpd 37) selon l'invention testé à la concentration de  $10^{-4}$ M.

La Figure 6a montre la cinétique d'oxydation des LDL. La présence du composé dans le milieu se traduit par une augmentation de la lag-phase. Elle atteint 106 minutes en présence du composé 37 alors qu'elle n'est que de 56 minutes en l'absence de composé.

La diminution de la vitesse d'oxydation des LDL et la diminution de la quantité de diènes formés témoignent également du caractère antioxydant du composé testé. En l'absence de composé, la vitesse d'oxydation est de 2 nmol/min/mg de LDL, en présence du composé, elle est de 1,8 nmol/min/mg de LDL (figure 6b). En l'absence de composé, la quantité totale de diènes formés est de 360,0 nmol/mg de LDL. En présence du composé 37, elle n'est plus que de 326,9 nmol/mg de LDL (figure 6c).

**Les Figures 7a, 7b, 7c** illustrent le caractère antioxydant des composé 13 (Cpd 13), composé 33 (Cpd 33), composé 41 (Cpd 41), composé 47 (Cpd 47), selon l'invention testés à la concentration de  $10^{-4}$ M.

La figure 7a représente la cinétique d'oxydation des LDL. En l'absence de composés antioxydants, la lag-phase est de 67,3 minutes. Elle augmente en présence des différents composés. Cette valeur est de 100 minutes en présence du composé 41, 126,5 minutes en présence du composé 47, 148 minutes en présence du composé 33 et 219 minutes en présence du composé 13.

La présence des composés dans le milieu a également une influence sur la vitesse d'oxydation des LDL et la quantité totale des diènes formés.

Les composés 13 et 33 provoquent une diminution importante de la vitesse d'oxydation des diènes (figure 7b). La vitesse d'oxydation des diènes est de 2,5 nmol/min/mg de LDL en l'absence de composés. Elle est respectivement de 1,5 et 1,4 nmol/min/mg de LDL en présence des composés 13 et 33.

Seuls les composés 33 et 41 provoquent une diminution de la quantité totale de diènes formées (figure 7c). La quantité totale de diènes formés est de 432,5 nmol/mg de LDL en l'absence de composé. Elle est de 399 nmol/mg de LDL en présence du composé 33 et de 403 nmol/mg de LDL en présence du composé 41.

**Les Figures 8a, 8b, 8c** illustrent le caractère antioxydant des composé 17 (Cpd 17), composé 21 (Cpd 21), composé 39 (Cpd 39) et composé 43 (Cpd 43) selon l'invention testés à la concentration de  $10^{-4}$ M.

La cinétique d'oxydation des LDL est représentée par la figure 8a.

En l'absence de composé, la lag phase est de 67,3 minutes. Elle augmente en présence des composés 17, 39 et 43. En présence du composé 43, la lag phase est de 97 minutes. En présence du composé 17, elle est de 148 minutes et en présence du composé 39, elle est de 133 minutes.

La figure 8b représente la vitesse d'oxydation des LDL. En l'absence de composé elle est de 2,5 nmol/min/mg. En présence du composé 17, elle est de 1,8 nmol/min/mg En présence du composé 39, elle est de 1,2 nmol/min/mg et en présence du composé 43, elle est de 2,2 nmol/min/mg.

La figure 8c représente la quantité totale de diènes formés au cours de l'oxydation. Seul le composé 39 induit une diminution significative de la quantité totale des diènes formés. Cette quantité est de 432,3 nmol/mg en l'absence de composé et elle est de 371,2 nmol/mg en présence du composé 39.



Le retard de formation de diènes conjugués, la diminution de la vitesse de formation des diènes et la diminution de la quantité totale de diènes formés sont trois paramètres qui attestent du caractère antioxydant des composés selon l'invention.

5

**Les Figures 9a et 9b** illustrent l'évaluation des propriétés d'agoniste PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  des composés selon l'invention avec le système de transactivation PPAR $\alpha$ /Gal4 et PPAR $\gamma$ /Gal4 dans les cellules RK13.

10

Les cellules RK13 sont incubées avec du composé 2 à des concentrations comprises entre 0,01 et 10  $\mu$ M pendant 24h. Les résultats sont représentés par le facteur d'induction (Rapport entre le signal luminescent obtenu avec le composé et le signal luminescent obtenu sans composé) en fonction des différents traitements. Plus le facteur d'induction est élevé, meilleure est la propriété d'agoniste pour PPAR $\alpha$  ou PPAR $\gamma$ .

15

Les résultats présentés par la figure 9a montrent les facteurs d'induction du composé 2 avec le système de transactivation PPAR $\alpha$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant .

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 2	1 $\mu$ M	8,83
	10 $\mu$ M	18,49

20

Le facteur d'induction mesuré avec le composé 2 est maximal pour la dose de 10 $\mu$ M et atteint la valeur de 18,49.

Les résultats présentés par la figure 9b montrent les facteurs d'induction du composé 2 avec le système de transactivation PPAR $\gamma$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant :

25

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 2	0,01 $\mu$ M	1,31

	0,03 $\mu$ M	1,18
	0,1 $\mu$ M	1,73
	0.3 $\mu$ M	4,58
	1 $\mu$ M	9,50
	3 $\mu$ M	16,64
	10 $\mu$ M	31,00

Pour ce qui concerne le système PPAR $\gamma$ /Gal4, le facteur d'induction varie de 1,31 à 31,00, il augmente avec la concentration en composé 2 dans le milieu.

5 **Les Figures 10a 10b, 11a, 11b, 11c, 12a, 12b, 13a, 13b, 14a, 14b, 14c, 15a, 15b, 15c, 16a, 17a, 18a, 18b** illustrent l'évaluation des propriétés d'agoniste PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  et PPAR $\delta$  des composés selon l'invention avec le système de transactivation PPAR $\alpha$ /Gal4, PPAR $\gamma$ /Gal4 et PPAR $\delta$ /Gal4 dans les cellules COS-7.

10 Les cellules COS-7 sont incubées avec les composés selon l'invention à différentes concentrations pendant 24h. Les résultats sont représentés par le facteur d'induction (Rapport entre le signal luminescent obtenu avec le composé et le signal luminescent obtenu sans composé) en fonction des différents traitements.

15 Les figures 10a et 10b illustrent les facteurs d'induction des composé 4 (Cpd4), composé 6 (Cpd6) et composé 8 (Cpd8) selon l'invention.

20 Les résultats présentés par la figure 10a montrent les facteurs d'induction des composé 4 (Cpd4), composé 6 (Cpd6) et composé 8 (Cpd8) avec le système de transactivation PPAR $\alpha$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant :

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 4	1 $\mu$ M	1,67
	10 $\mu$ M	9,92

Cpd 6	1 $\mu$ M	5,48
	10 $\mu$ M	7,01
Cpd 8	1 $\mu$ M	15,67
	10 $\mu$ M	12,66

Le facteur d'induction maximal mesuré pour le composé 4 est de 9,92 à 10 $\mu$ M. Cette valeur est de 7,01 pour le composé 6 (10 $\mu$ M) et de 15,67 avec le composé 8 (1 $\mu$ M).

- 5 Les résultats présentés par la figure 10b montrent les facteurs d'induction des composé 4, composé 6 et composé 8 avec le système de transactivation PPAR $\gamma$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant :

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 4	1 $\mu$ M	2,00
	10 $\mu$ M	5,82
Cpd 6	1 $\mu$ M	4,12
	10 $\mu$ M	6,83
Cpd 8	1 $\mu$ M	2,13
	10 $\mu$ M	2,74

10 Le composé 4 a un facteur d'induction maximal de 5,82, il est observé pour une concentration de 10 $\mu$ M.

La valeur maximale du facteur d'induction observée avec le composé 6 est de 6,83 (10 $\mu$ M) avec le composé 6 et 2,74 avec le composé 8 (10 $\mu$ M).

15 Les figures 11a, 11 b et 11c illustrent les facteurs d'induction du composé 13 selon l'invention (Cpd13).

La figure 11a illustre les facteurs d'induction du composé 13 avec le système de transactivation PPAR $\alpha$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 13	0,001 $\mu$ M	1,10
	0,003 $\mu$ M	1,58
	0,01 $\mu$ M	4,99
	0,03 $\mu$ M	10,89
	0,1 $\mu$ M	16,87
	0,3 $\mu$ M	15,95
	1 $\mu$ M	17,05

La valeur maximale est 17,05, elle est observée à la concentration de 1 $\mu$ M.

La figure 11b illustre les facteurs d'induction du composé 13 avec le système de transactivation PPAR $\gamma$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

5

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 13	0,001 $\mu$ M	0,99
	0,003 $\mu$ M	1,15
	0,01 $\mu$ M	1,67
	0,03 $\mu$ M	2,18
	0,1 $\mu$ M	3,01
	0,3 $\mu$ M	3,66
	1 $\mu$ M	4,03
	3 $\mu$ M	3,89

La valeur maximale est de 4,03, elle est observée pour la concentration de 1 $\mu$ M.

La figure 11c illustre les facteurs d'induction du composé 13 avec le système de transactivation PPAR $\delta$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

10

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 13	0,01µM	1,50
	0,03µM	2,17
	0,1µM	3,37
	0,3µM	14,00
	1µM	28,75
	3µM	27,72

La valeur maximale est observée pour la concentration de 1µM, elle est de 28,75.

Les Figures 12a et 12b illustrent les facteurs d'induction du composé 23 selon l'invention (Cpd23).

La figure 12a illustre les facteurs d'induction du composé 23 avec le système de transactivation PPAR $\alpha$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 23	0,0003µM	0,92
	0,001µM	1,11
	0,003µM	1,33
	0,01µM	2,35
	0,03µM	4,22
	0,1µM	7,16
	0,3µM	8,08
	1µM	8,35
	3µM	7,15

La valeur maximale est 8,35, elle est observée dès la concentration de 1µM.

La figure 12b illustre les facteurs d'induction du composé 23 avec le système de transactivation PPAR $\gamma$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 23	0,0003 $\mu$ M	1,02
	0,001 $\mu$ M	1,43
	0,003 $\mu$ M	2,86
	0,01 $\mu$ M	3,48
	0,03 $\mu$ M	5,04
	0,1 $\mu$ M	6,17
	0,3 $\mu$ M	6,84
	1 $\mu$ M	7,24
	3 $\mu$ M	6,98

La valeur maximale est 7,24, elle est observée dès la concentration de 1 $\mu$ M.

Les Figures 13a et 13b illustrent les facteurs d'induction du composé 29 selon l'invention (Cpd29).

5

La figure 13a illustre les facteurs d'induction du composé 29 avec le système de transactivation PPAR $\alpha$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 29	0,001 $\mu$ M	1,09
	0,003 $\mu$ M	1,20
	0,01 $\mu$ M	1,49
	0,03 $\mu$ M	2,85
	0,1 $\mu$ M	6,93
	0,3 $\mu$ M	12,51
	1 $\mu$ M	15,56
	3 $\mu$ M	15,75

10

La valeur maximale est 15,75, elle est observée à la concentration de 3 $\mu$ M.

La figure 13b illustre les facteurs d'induction du composé 29 avec le système de transactivation PPAR $\delta$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 29	0,001 $\mu$ M	1,03
	0,003 $\mu$ M	1,07
	0,01 $\mu$ M	1,26
	0,03 $\mu$ M	1,63
	0,1 $\mu$ M	4,07
	0,3 $\mu$ M	11,61
	1 $\mu$ M	33,78
	3 $\mu$ M	60,81
	10 $\mu$ M	87,56

5

La valeur maximale est 87,56, elle est observée à la concentration de 10 $\mu$ M.

Les Figures 14a, 14b et 14c illustrent les facteurs d'induction du composé 31 selon l'invention (Cpd31).

10

La figure 14a illustre les facteurs d'induction du composé 31 avec le système de transactivation PPAR $\alpha$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 31	0,001 $\mu$ M	1,10
	0,003 $\mu$ M	1,09
	0,01 $\mu$ M	1,23
	0,03 $\mu$ M	1,23
	0,1 $\mu$ M	1,23
	0,3 $\mu$ M	1,73

	1 $\mu$ M	1,88
	3 $\mu$ M	3,69
	10 $\mu$ M	6,03

La valeur maximale est 6,03, elle est observée pour la concentration de 10 $\mu$ M.

La figure 14b illustre les facteurs d'induction du composé 31 avec le système de transactivation PPAR $\gamma$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

5

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 31	0,001 $\mu$ M	1,44
	0,003 $\mu$ M	2,19
	0,01 $\mu$ M	3,06
	0,03 $\mu$ M	4,87
	0,1 $\mu$ M	5,99
	0,3 $\mu$ M	6,96
	1 $\mu$ M	7,05
	3 $\mu$ M	7,79

La valeur maximale est 7,79, elle est observée pour la concentration de 3 $\mu$ M.

La figure 14c illustre les facteurs d'induction du composé 31 avec le système de transactivation PPAR $\delta$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

10

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 31	0,001 $\mu$ M	1,00
	0,003 $\mu$ M	1,05
	0,01 $\mu$ M	1,09
	0,03 $\mu$ M	1,16
	0,1 $\mu$ M	1,35
	0,3 $\mu$ M	2,67
	1 $\mu$ M	4,12



	3 $\mu$ M	10,82
	10 $\mu$ M	11,70

La valeur maximale est 11,70, elle est observée pour la concentration de 10 $\mu$ M.

Les Figures 15a, 15b et 15c illustrent les facteurs d'induction du composé 33 selon l'invention (Cpd33).

La figure 15a illustre les facteurs d'induction du composé 33 avec le système de transactivation PPAR $\alpha$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 33	0,001 $\mu$ M	5,23
	0,003 $\mu$ M	15,18
	0,01 $\mu$ M	19,53
	0,03 $\mu$ M	19,71
	0,1 $\mu$ M	19,17
	0,3 $\mu$ M	20,82
	1 $\mu$ M	19,97

La valeur maximale est 20,82, elle est observée dès la concentration de 0,3 $\mu$ M.

La figure 15b illustre les facteurs d'induction du composé 33 avec le système de transactivation PPAR $\gamma$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 33	0,001 $\mu$ M	1,18
	0,003 $\mu$ M	1,61
	0,01 $\mu$ M	2,65
	0,03 $\mu$ M	3,54
	0,1 $\mu$ M	4,88

	0,3 $\mu$ M	5,95
	1 $\mu$ M	6,93
	3 $\mu$ M	7,99
	10 $\mu$ M	6,30

La valeur maximale est 7,99, elle est observée dès la concentration de 3 $\mu$ M.

La figure 15c illustre les facteurs d'induction du composé 33 avec le système de transactivation PPAR $\delta$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

5

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 33	0,001 $\mu$ M	1,17
	0,003 $\mu$ M	1,23
	0,01 $\mu$ M	1,87
	0,03 $\mu$ M	5,29
	0,1 $\mu$ M	15,01
	0,3 $\mu$ M	33,89
	1 $\mu$ M	74,09
	3 $\mu$ M	90,84

La valeur maximale est 90,84, elle est observée dès la concentration de 3 $\mu$ M.

10 La Figure 16a illustre les facteurs d'induction du composé 35 selon l'invention (Cpd35).

La figure 16a illustre les facteurs d'induction du composé 35 avec le système de transactivation PPAR $\alpha$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 35	0,003 $\mu$ M	1,41
	0,01 $\mu$ M	1,54

	0,03 $\mu$ M	2,53
	0,1 $\mu$ M	7,47
	0,3 $\mu$ M	15,51
	1 $\mu$ M	24,33
	3 $\mu$ M	23,70
	10 $\mu$ M	21,03

La valeur maximale est 24,33, elle est observée dès la concentration de 1 $\mu$ M.

La Figure 17a illustre les facteurs d'induction du composé 37 selon l'invention (Cpd37) avec le système de transactivation PPAR $\alpha$ /Gal4.

Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 37	0,01 $\mu$ M	1,54
	0,03 $\mu$ M	2,54
	0,1 $\mu$ M	7,89
	0,3 $\mu$ M	17,25
	1 $\mu$ M	19,77
	3 $\mu$ M	16,89

La valeur maximale est 19,77, elle est observée dès la concentration de 1 $\mu$ M.

Les Figures 18a et 18b illustrent les facteurs d'induction du composé 39 selon l'invention (Cpd39).

La figure 18a illustre les facteurs d'induction du composé 39 avec le système de transactivation PPAR $\alpha$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

Composé	Traitement	Facteur d'induction
---------	------------	---------------------

Cpd 39	0,001 $\mu$ M	1,08
	0,003 $\mu$ M	1,17
	0,01 $\mu$ M	3,19
	0,03 $\mu$ M	7,69
	0,1 $\mu$ M	9,68
	0,3 $\mu$ M	10,16
	1 $\mu$ M	10,42
	3 $\mu$ M	9,96

La valeur maximale est 10,42, elle est observée dès la concentration de 1 $\mu$ M.

La figure 18b illustre les facteurs d'induction du composé 39 avec le système de transactivation PPAR $\gamma$ /Gal4. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau suivant.

5

Composé	Traitement	Facteur d'induction
Cpd 39	0,001 $\mu$ M	0,95
	0,003 $\mu$ M	0,96
	0,01 $\mu$ M	1,56
	0,03 $\mu$ M	3,06
	0,1 $\mu$ M	4,08
	0,3 $\mu$ M	4,86
	1 $\mu$ M	4,78
	3 $\mu$ M	4,72

La valeur maximale est 4,86, elle est observée dès la concentration de 0,3 $\mu$ M.

Les résultats illustrés par les figures montrent que les composés selon l'invention testés possèdent la propriété de ligand vis-à-vis de PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  et/ou PPAR $\delta$ . Ils permettent aussi l'activation au niveau transcriptionnel de ces récepteurs nucléaires.

Sur les figures 19a, 19b, 19c, 19d, 20a, 20b, 20c et 20d sont représentés les effets du traitement avec les composé 2 (Cpd2), composé 13 (Cpd13), composé

33 (Cpd33) et composé 39 (Cpd39) sur le métabolisme des triglycérides et du cholestérol chez les souris transgéniques Apo E2/E2. Les animaux ont été traités par gavage avec 50mg de composé par kg et par jour, pendant 7 jours.

Les figures 19a et 19b montrent la diminution des taux plasmatiques de triglycérides et de cholestérol induite par le composé 2.

Les figures 20a et 20b montrent la diminution des taux plasmatiques de triglycérides et de cholestérol induite par les composés 13, 33 et 39.

Les figures 19c et 19d montrent la distribution des triglycérides et du cholestérol dans les lipoparticules évaluée par chromatographie d'exclusion induite par le traitement avec le composé 2.

Les figures 20c et 20d montrent les distributions des triglycérides et du cholestérol dans les lipoparticules évaluées par chromatographie d'exclusion induite par le traitement avec les composés 13, 33 et 39.

On observe une distribution typique des triglycérides et du cholestérol principalement localisée dans les lipoparticules de grande taille. On observe également une diminution des triglycérides et du cholestérol dans cette classe de lipoparticules induite par le traitement avec les différents composés testés.

**La Figure 21** illustre l'interférence des composés selon l'invention avec la différenciation des cellules dendritiques.

Le composé 39 ( $10^{-6}$  M) est ajouté à  $j = 0$  de la différenciation des monocytes en cellules dendritiques. Après 6 jours de différenciation (en présence des cytokines GM-CSF et IL-4), les cellules dendritiques sont analysées par cytométrie de flux.

(—): Ac de l'isotype contrôle couplé au fluorochrome

(en noir): Ac anti-CD1a couplé au FITC (Fluorescein IsoThioCyanate) ou Ac anti-CD86 couplé au PE (PhycoErythrine).

**La Figure 22** illustre l'interférence des composés selon l'invention avec la maturation des cellules dendritiques induites par le LPS (LipoPolySaccharide).

Les cellules dendritiques sont incubées pendant 4 heures avec les composés 31, 13 ou 39, puis sont stimulées avec le LPS pendant 16 heures. Les transcrits CCR7 et ELC sont analysés par RT-PCR quantitative tandis que la cytokine TNFalpha est analysée par la technique ELISA.

**La Figure 23** illustre une Réaction Mixte Lymphocytaire (MLR) effectuée en présence de quantités croissantes de cellules dendritiques traitées ou non avec le composé 31 et incubées avec des cellules T CD4+ naïves pendant 7 jours. La prolifération des cellules T est mesurée par mesure de l'incorporation de BrdU (BromodeoxyUridine).

D'autres aspects et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

## **EXEMPLES**

### **Exemple 1 : Synthèse des composés selon l'invention**

- 5 Les composés de l'invention sont préparés selon les méthodes générales décrites ci-dessous.

### **Description des méthodes générales de synthèse selon l'invention :**

10 **Synthèse de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones :**

**Méthode générale 1 :**

Synthèse de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones en milieu acide :

- 15 La cétone (1 éq) et l'aldéhyde (1 éq) sont solubilisés dans une solution d'éthanol saturée d'acide chlorhydrique gazeux. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 6 heures puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one est purifiée par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

**Méthode générale 2 :**

- 20 Synthèse de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones en présence d'hydroxyde de sodium :

La cétone (1 éq) et l'aldéhyde (1 éq) sont solubilisés dans une solution hydroalcoolique d'hydroxyde de sodium (20 éq). L'ensemble est agité 18 heures à température ambiante. Le milieu est acidifié (pH = 2) avec de l'acide chlorhydrique.

- 25 La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one est obtenue par précipitation ou extraction solide liquide après évaporation du milieu réactionnel. Elle est purifiée par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

**Méthode générale 3 :**

- 30 Synthèse de 1,3-diphénylprop-2-en-1-ones substituées en présence d'éthylate de sodium :

Le sodium (1 éq) est dissout dans l'éthanol absolu. La cétone (1 éq) et l'aldéhyde (1 éq) sont ajoutés. L'ensemble est maintenu sous agitation à température

ambiante pendant 12 heures puis une solution de soude 2N (5 éq) est ajoutée. L'ensemble est maintenu à 100°C pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est acidifié par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

### **O-Alkylation de phénols ou du thiophénols :**

#### **Méthode générale 4 :**

Le phénol (1 éq) ou le thiophénol (1éq) est solubilisé dans l'acétonitrile, le dérivé halogéné (1 à 10 éq) et le carbonate de potassium (5 éq) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est maintenu environ 10 heures sous vive agitation à reflux. Les sels sont éliminés par filtration, le solvant et l'excès de réactif sont éliminés par évaporation sous pression réduite, le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

#### **Méthode générale 5 :**

L'alcool (1éq), le phénol (1éq) et la triphénylphosphine sont solubilisés dans du dichlorométhane. Le diisopropylazodicarboxylate (1éq) est ajouté, l'ensemble est laissé 12 heures, sous agitation à température ambiante.

Le milieu réactionnel est lavé avec de l'eau, séché sur sulfate de magnésium et évaporé sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur gel de silice

### **Acidolyse d'esters tertiobutyliques :**

#### **Méthode générale 6 :**

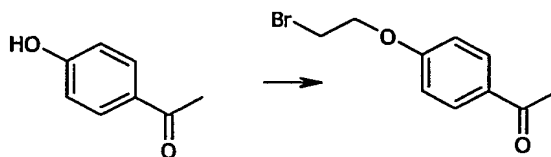
L'ester tertiobutylique (1 éq) est solubilisé dans du dichlorométhane puis l'acide trifluoroacétique (10 éq) est additionné. L'ensemble est maintenu 12 heures sous agitation à température ambiante. Le produit formé est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

### **Synthèse des matières premières servant à la synthèse des composés selon l'invention :**

#### **Matière première 1 :**



## 4'-(Bromoéthoxy)acétophénone



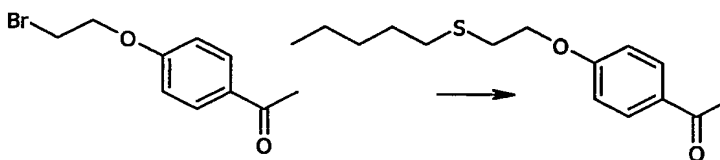
Ce composé est synthétisé à partir de 4'-hydroxyacétophénone et de dibromoéthane selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 2,55(s, 3H), 3,66(t, 2H,  $J = 6,50\text{Hz}$ ), 4,35(t, 2H,  $J = 6,50\text{Hz}$ ), 6,94(d, 2H,  $J = 7,23\text{Hz}$ ), 7,94(d, 2H,  $J = 7,23\text{Hz}$ )

Matière première 2 :

## 4'-(Pentylthioéthoxy)acétophénone

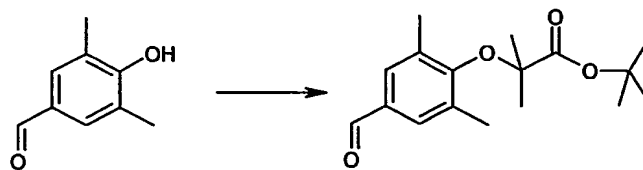


La matière première 1 (1éq) et le pentanethiol (1éq) sont solubilisés dans du méthanol en présence de triéthylamine (2 éq). Le milieu réactionnel est maintenu 18 heures à reflux, le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. L'huile est reprise par de l'acétate d'éthyle, lavée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N. La 4'-(pentylthioéthoxy)acétophénone est obtenue après purification sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 0,85(m, 3H), 1,24-1,39(m, 4H), 1,52-1,62(m, 2H), 2,50(s, 3H), 2,64(t, 2H,  $J = 7,2\text{Hz}$ ), 2,94(t, 2H,  $J = 6,8\text{Hz}$ ), 4,14(t, 2H,  $J = 6,8\text{Hz}$ ), 6,88(d, 2H,  $J = 8,7\text{Hz}$ ), 7,89(d, 2H,  $J = 8,7\text{Hz}$ )

Matière première 3 :

## 3,5-Diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxybenzaldéhyde



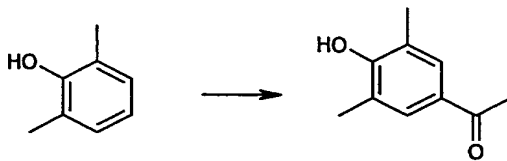
Ce composé est synthétisé à partir de 4-hydroxy-3,5-diméthylbenzaldéhyde et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δppm : 1,43(s, 6H), 1,49(s, 9H), 2,28(s, 6H), 7,53(s, 2H), 9,88(s, 1H)

#### Matière première 4:

4'-Hydroxy-3',5'-acetophénone

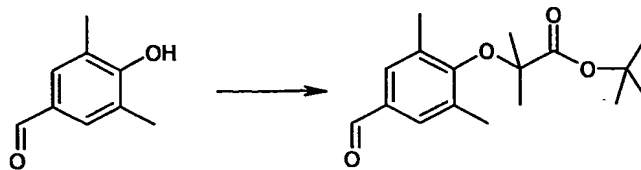


Le 2,6-diméthylphénol (1éq) est solubilisé dans du chlorure de méthylène, la solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés le chlorure d'aluminium (3éq) et le bromure d'acétyle (2éq). L'ensemble est agité 3 heures à température ambiante, puis versé sur de la glace. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. L'ester intermédiaire obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1) puis repris par une solution aqueuse de soude 2N (2.5éq). L'ensemble est agité 48 heures à température ambiante puis acidifié par une solution d'acide chlorhydrique diluée. Le précipité est lavé avec de l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage.

RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δppm : 2,30(s, 6H), 2,54(s, 3H), 7,65(s, 2H)

#### Matière première 5 :

4'-((R,S)-5-[1,2]dithiolan-3-ylpentoxy)acétophénone



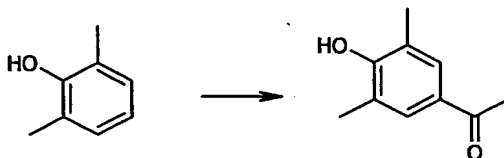
Ce composé est synthétisé à partir de 4-hydroxy-3,5-diméthylbenzaldéhyde et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,43(s, 6H), 1,49(s, 9H), 2,28(s, 6H), 7,53(s, 2H), 9,88(s, 1H)

#### Matière première 4:

4'-Hydroxy-3',5'-acetophénone

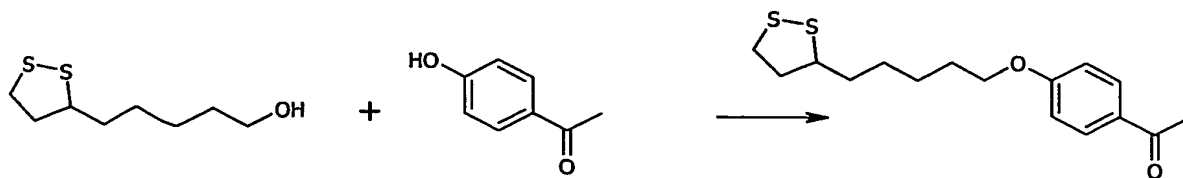


Le 2,6-diméthylphénol (1éq) est solubilisé dans du chlorure de méthylène, la solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés le chlorure d'aluminium (3éq) et le bromure d'acétyle (2éq). L'ensemble est agité 3 heures à température ambiante, puis versé sur de la glace. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. L'ester intermédiaire obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1) puis repris par une solution aqueuse de soude 2N (2.5éq). L'ensemble est agité 48 heures à température ambiante puis acidifié par une solution d'acide chlorhydrique diluée. Le précipité est lavé avec de l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage.

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 2,30(s, 6H), 2,54(s, 3H), 7,65(s, 2H)

#### Matière première 5 :

4'-((R,S)-5-[1,2]dithiolan-3-yl)pentyloxy)acétophénone



Ce composé est synthétisé à partir de 4'-hydroxyacetophénone et de (R,S)-5-[1,2] dithiolan-3-ylpentanol selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

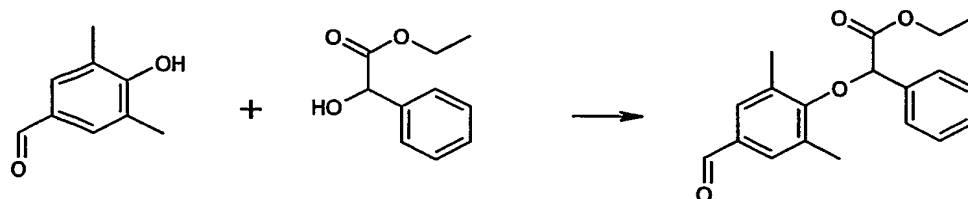
5 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,42-1,62(m, 4H), 1,62-1,75(m, 2H), 1,75-1,89(m, 2H), 1,89-1,98(m, 1H), 2,42-2,51(m, 1H), 2,56(s, 3H), 3,08-3,21(m, 2H), 3,55-3,61(m, 1H), 4,06(t, 2H,  $J = 6,2\text{Hz}$ ), 6,92(d, 2H,  $J = 8,7\text{Hz}$ ), 7,93(d, 2H,  $J = 8,7\text{Hz}$ )

10

Matière première 6 :

(R,S)-2-phényl-2-(4-formyl-1,6-diméthylphényloxy) acétate d'éthyle



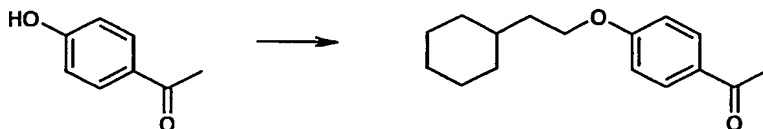
15 Ce composé est synthétisé à partir de 4-hydroxy-3,5-diméthylbenzaldéhyde et de 2-hydroxy-2-phényl acétate d'éthyle selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

20 RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,22(t, 3H,  $J = 7,35\text{Hz}$ ), 2,20(s, 6H), 4,16-4,28(m, 2H), 5,3(s, 1H), 7,38-7,51(m, 7H), 9,87(s, 1H)

Matière première 7 :

4'-(Cyclohexyléthyl)acétophénone



25

Ce composé est synthétisé à partir de 4'-hydroxyacétophénone et de 2-cyclohexyléthanol selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

5 RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 0,90-1,80(m, 13H), 2,56 (s, 3H), 4,07(t, 2H,  $J = 6,45\text{Hz}$ ), 6,92(d, 2H,  $J = 8,80\text{Hz}$ ), 7,93(d, 2H,  $J = 8,80\text{Hz}$ )

Matière première 8 :

2,6-Diméthylthioanisole



10

Ce composé est synthétisé à partir de 2,6-diméthylthiophénol et d'iodure de méthyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

15 RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 2,28(s, 3H), 2,62(s, 6H), 7,16(m, 3H)

Matière première 9 :

3',5'-Diméthyl-4'-méthylthioacétophénone



20 La matière première 8 (1éq) est solubilisée dans du chlorure de méthylène, la solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés le chlorure d'aluminium (2,5éq) et le bromure d'acétyle (2éq). L'ensemble est agité 72 heures à température ambiante, puis versé sur de la glace. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de

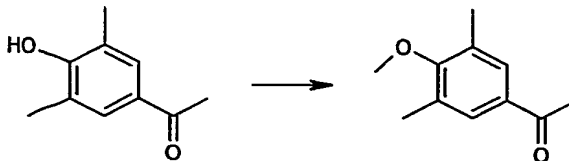
25 magnésium puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 2,23(s, 3H), 2,54(s, 3H), 2,56(s, 6H), 7,63(s, 2H)

Matière première 10:

## 4'-Méthoxy-3',5'-diméthylacétophénone



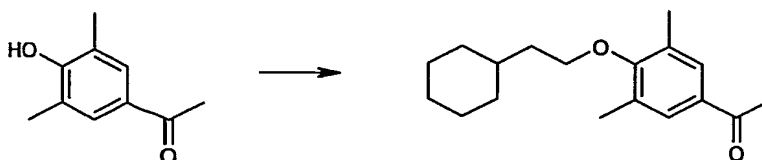
5 Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 4 et d'iodure de méthyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Le produit brut obtenu après élimination du carbonate de potassium par filtration et élimination des solvants par évaporation sous pression réduite est utilisé pour la synthèse du composé intermédiaire correspondant.

10 RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δppm : 2,31(s, 6H), 2,54(s, 3H), 3,74(s, 3H), 7,63(s, 2H)

Matière première 11:

## 4'-Cyclohexyléthyl-3',5'-diméthylacétophénone



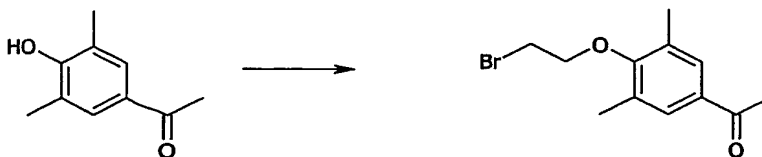
15 Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 4 et de 2-cyclohexyléthanol selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 85-15).

20 RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δppm : 0,92-1,80(m, 13H), 2,31(s, 6H), 2,55(s, 3H), 3,86(t, 2H, J = 7,05Hz), 7,63(s, 2H)

Matière première 12 :

## 4'-(Bromoéthoxy)-3',5'-diméthylacétophénone



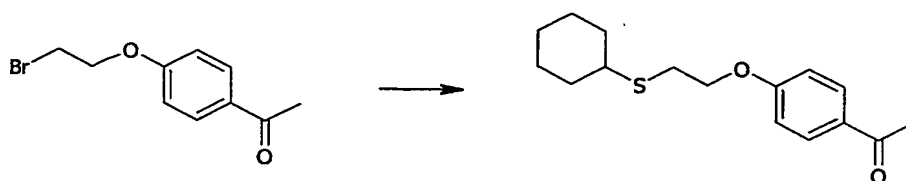
Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 4 et de dibromoéthane selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 85-15).

5 RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 2,36(s, 6H), 2,56(s, 3H), 3,68(t, 2H,  $J = 6,21\text{Hz}$ ), 4,14(t, 2H,  $J = 6,21\text{Hz}$ ), 7,65 (s, 2H)

Matière première 13 :

4'-(Cyclohexylthioéthoxy)acétophénone

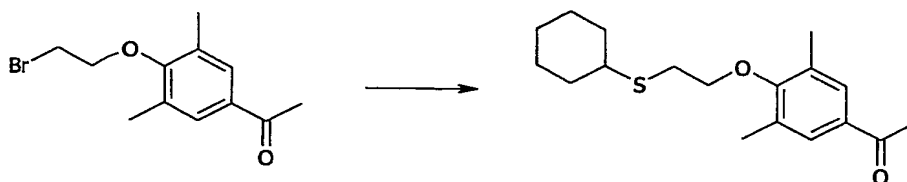


10 Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 1 et de cyclohexane thiol selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

15 RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,08(m, 5H), 1,40(m, 1H), 1,56(m, 2H), 1,80(m, 2H), 2,30(s, 3H), 2,53(m, 1H), 2,69(t, 2H,  $J = 6,96\text{Hz}$ ), 3,95(t, 2H,  $J = 6,96\text{Hz}$ ), 6,68(d, 2H,  $J = 8,88\text{Hz}$ ), 7,69(d, 2H,  $J = 8,88\text{Hz}$ )

Matière première 14 :

4'-(Cyclohexylthioéthoxy)-3',5'-diméthylacétophénone



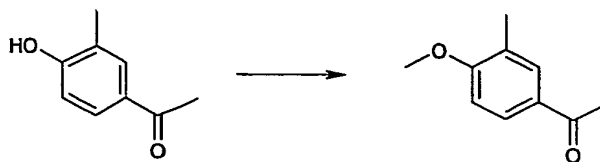
20 Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 12 et de cyclohexane thiol selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

25 RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,26-1,42(m, 5H), 1,59-1,65(m, 1H), 1,80(m, 2H), 2,00(m, 2H), 2,35(s, 6H), 2,56(s, 3H), 2,75(m, 1H), 2,95(t, 2H,  $J = 6,81\text{Hz}$ ), 3,96(t, 2H,  $J = 6,81\text{Hz}$ ), 7,64 (s, 2H)

Matière première 15 :

## 4'-Méthoxy-3'-méthylacétophénone



5

Ce composé est synthétisé à partir de 4'-hydroxy-3-méthylacétophénone et d'iodure de méthyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Le produit brut obtenu après élimination du carbonate de potassium par filtration et élimination des solvants par évaporation sous pression réduite est utilisé pour la synthèse du composé intermédiaire correspondant.

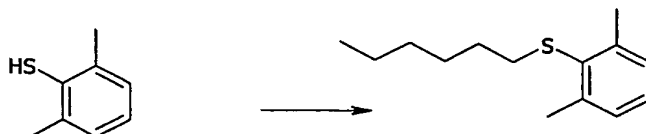
10

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 2,53(s, 3H), 2,56(s, 3H), 3,90(s, 3H), 6,85(d, 1H,  $J = 8,46\text{Hz}$ ), 7,78(s, 1H), 7,82(d, 1H,  $J = 8,46\text{Hz}$ )

Matière première 16 :

## 1,3-Diméthyl-2-hexylthiobenzène

15



Ce composé est synthétisé à partir de 2,6-diméthylthiophénol et de bromure d'hexyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

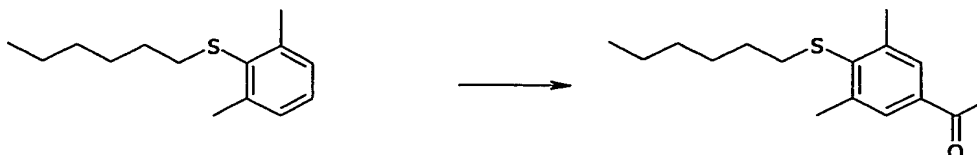
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane).

20

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 0,90(t, 3H,  $J = 6,57\text{Hz}$ ), 1,27-1,58(m, 8H), 2,57(s, 6H), 2,66(t, 2H,  $J = 7,11\text{Hz}$ ), 7,12 (m, 3H)

Matière première 17 :

## 3',5'-Diméthyl-4'-hexylthioacétophénone



25



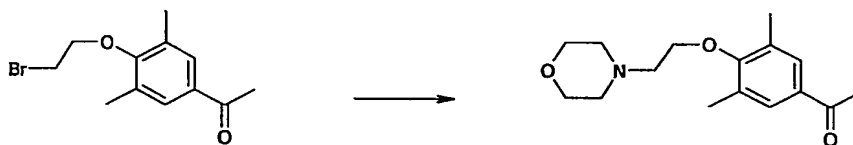
La matière première 16 (1éq) est solubilisée dans du chlorure de méthylène, la solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés le chlorure d'aluminium (1 éq) et le bromure d'acétyle (1éq). L'ensemble est agité 2 heures à température ambiante, puis versé sur de la glace. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane).

RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δppm : 0,87(t, 3H, J = 6,72Hz), 1,22-1,53(m, 8H), 2,58(s, 3H), 2,59 (s, 6H), 2,68(t, 2H, J = 7,23Hz), 7,66(s, 2H)

Matière première 18 :

3',5'-Diméthyl-4'-(Morpholin-4-yléthoxy)acétophénone

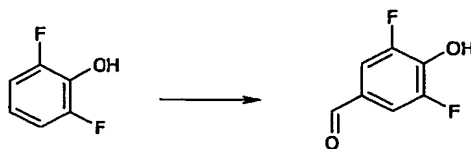


La matière première 12 (1éq) et la morpholine (0,7éq) sont solubilisées dans l'acétone. Du carbonate de potassium (1éq) est ajouté, l'ensemble est maintenu 72h00 à reflux. Le carbonate est éliminé par filtration, le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. L'huile résiduelle est reprise par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N et lavée avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est rendue basique (pH = 9) par addition de carbonate de potassium puis extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite.

RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δppm : 2,33(s, 6H), 2,54(s, 3H), 2,60(t, 4H, J = 4,70Hz), 2,81(t, 2H, J = 5,76Hz), 3,76(t, 4H, J = 4,70Hz), 3,93(t, 2H, J = 5,76Hz), 7,62(s, 2H)

Matière première 19 :

3,5-Difluoro-4-hydroxybenzaldéhyde



Le 2,6-difluorophénol (1éq) et l'hexaméthylènetétramine (2éq) sont solubilisés dans un mélange eau/acide acétique (10-90). L'ensemble est maintenu 18h00 à reflux puis refroidi à température ambiante.

Le milieu réactionnel est extrait par du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite.

RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δppm : 7,35(dd, 2H, J = 6,57Hz, J = 2,82Hz), 9,67(s, 1H)

Matière première 20 :

4'-Méthoxy-3'-trifluorométhylacétophénone



Le 4-méthoxy-3-trifluorométhylbenzonitrile (1éq) est dissout dans du THF anhydre. Du chlorure de méthyl magnésium en solution dans le THF (1éq) est additionné. Le milieu réactionnel est laissé 16h00 sous agitation à température ambiante puis une heure à reflux après addition d'un complément de chlorure de méthyl magnésium (1éq).

Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, et extrait par du dichlorométhane. La phase organique est neutralisée avec une solution aqueuse de bicarbonate de potassium puis lavée avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite.

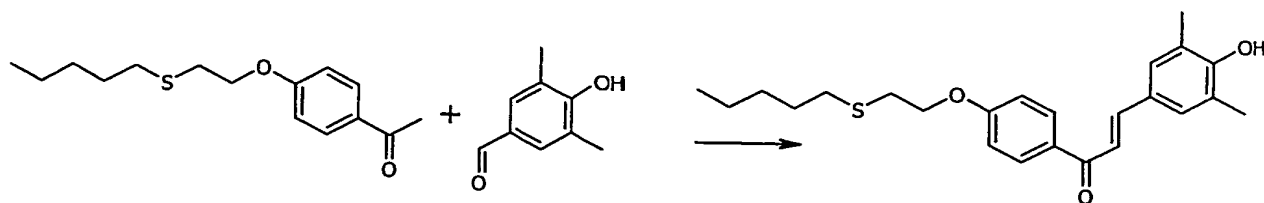
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δppm : 2,60(s, 3H), 3,99(s, 3H), 7,07(d, 1H, J = 8,79 Hz), 8,14(d, 1H, J = 8,79Hz, J = 1,77Hz), 8,19(s, 1H)

**Synthèse de composés intermédiaires servant à la synthèse des composés selon l'invention :**

Composé intermédiaire 1:

1-(4-(Pentylthioéthoxy)phényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



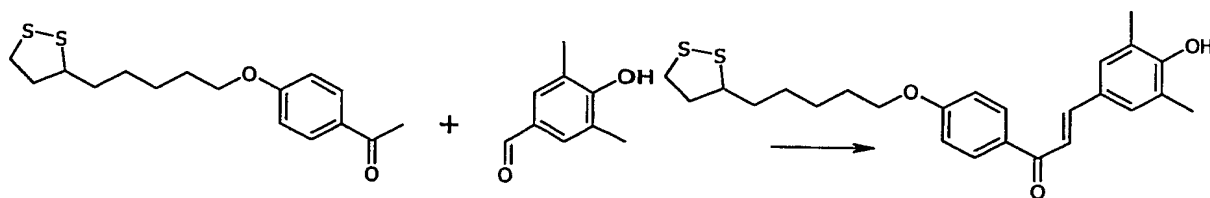
5 Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 2 et de 4-hydroxy-3,5-diméthylbenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 85-15).

10 RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 0,91(m, 3H), 1,33-1,42(m, 4H), 1,59-1,67(m, 2H), 2,29(s, 6H), 2,64(t, 2H,  $J = 7,60\text{Hz}$ ), 2,96(t, 2H,  $J = 6,80\text{Hz}$ ), 4,24(t, 2H,  $J = 6,80\text{Hz}$ ), 6,97(d, 2H,  $J = 8,70\text{Hz}$ ), 7,31(s, 2H), 7,37(d, 1H,  $J = 15,54\text{Hz}$ ), 7,72(d, 1H,  $J = 15,54\text{Hz}$ ), 8,03(d, 2H,  $J = 8,70\text{Hz}$ )

Composé intermédiaire 2 :

15 1-(4-((R,S)-5-[1,2]dithiolan-3-ylpentoxy)phényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one



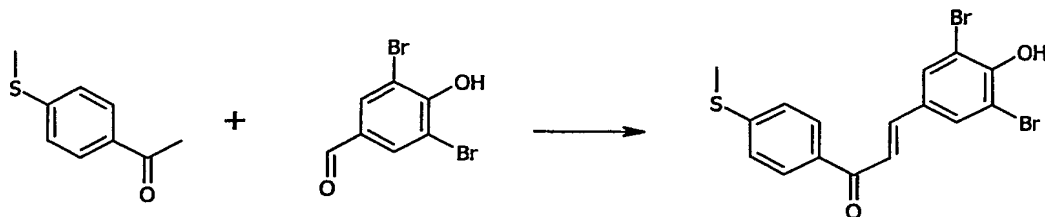
20 Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 5 et de 4-hydroxy-3,5-diméthylbenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

25 RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 1,45-1,65(m, 4H), 1,65-1,77(m, 2H), 1,77-1,87(m, 2H), 1,87-2,0(m, 1H), 2,30(s, 6H), 2,43-2,51(m, 1H), 3,09-3,22(m, 2H), 3,56-3,62(m, 1H), 4,04(t, 2H,  $J = 6,40\text{Hz}$ ), 6,96(d, 2H,  $J = 8,50\text{Hz}$ ), 7,31(s, 2H), 7,41(d, 1H,  $J = 15,40\text{Hz}$ ), 7,73(d, 1H,  $J = 15,40\text{Hz}$ ), 8,04(d, 2H,  $J = 8,50\text{Hz}$ )

Composé intermédiaire 3 :

1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-hydroxy-3,5-dibromophényl)prop-2-èn-1-one



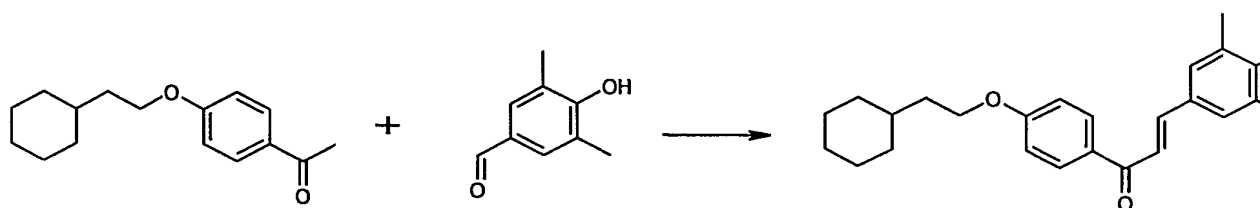
5 Ce composé est synthétisé à partir de 4'-méthylthioacétophénone et de 3,5-dibromo-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

10 RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δppm : 2,55(s, 3H), 6,19(s, 1H), 7,32(d, 2H, J = 8,70Hz), 7,41(1H, J = 15,40Hz), 7,63(d, 1H, J = 15,40), 7,75(s, 2H), 7,96(d, 2H, J = 8,70Hz)

Composé intermédiaire 4:

1-(4-(Cyclohexyléthoxy)phényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



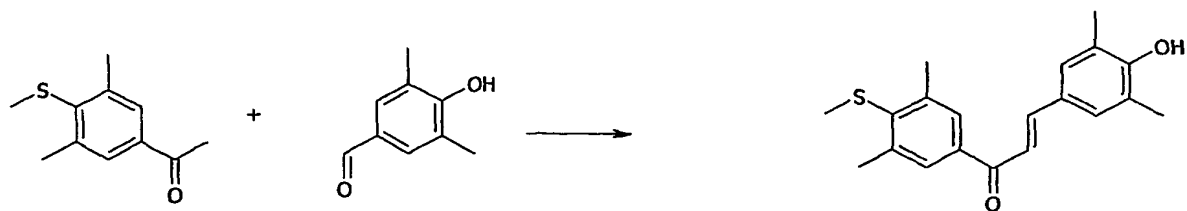
Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 7 et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

20 Le produit cristallise dans le milieu réactionnel, il est essoré, lavé avec de l'éthanol préalablement refroidi à 0°C et séché sous vide.

RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δppm : 0,90-1,80(m, 13H), 2,30(s, 6H), 4,08(t, 2H, J = 6,54Hz), 6,97(d, 2H, J = 9,00Hz), 7,30(s, 2H), 7,42(d, 1H, J = 15,50Hz), 7,73(d, 1H, J = 15,50Hz), 8,03(d, 2H, J = 9,00Hz)

Composé intermédiaire 5 :

1-(4-Méthylthio-3,5-diméthyl-phényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



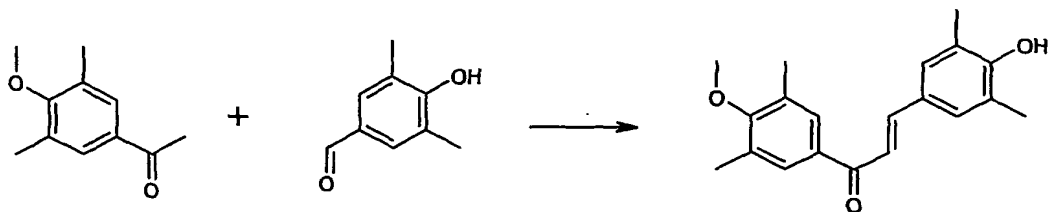
Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 9 et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 2,28 (s, 3H), 2,30(s, 6H), 2,64(s, 6H), 7,32(s, 2H), 7,36(d, 1H,  $J = 15,76\text{Hz}$ ), 7,72(s, 2H), 7,73(d, 1H,  $J = 15,76\text{Hz}$ )

#### Composé intermédiaire 6 :

1-(4-Méthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



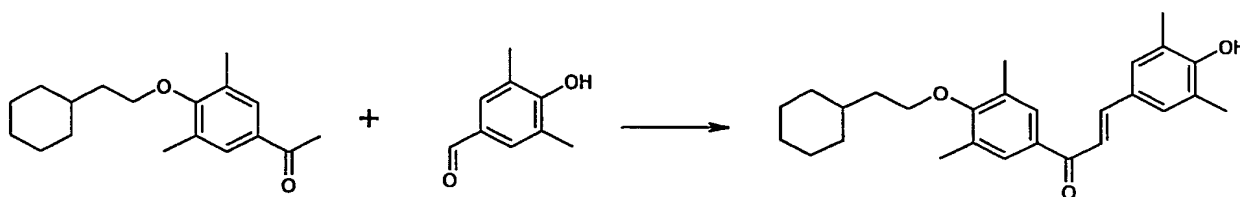
Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 10 et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Le produit cristallise dans le milieu réactionnel, il est essoré, lavé avec de l'éthanol préalablement refroidi à  $0^\circ\text{C}$  et séché sous vide.

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 2,28(s, 6H), 2,35(s, 6H), 3,77(s, 3H), 7,30(s, 2H), 7,35(d, 1H,  $J = 15,63\text{Hz}$ ), 7,70(d, 1H,  $J = 15,63\text{Hz}$ ), 7,72(s, 2H)

#### Composé intermédiaire 7 :

1-(4-(Cyclohexyléthoxy)-3,5-diméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 11 et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

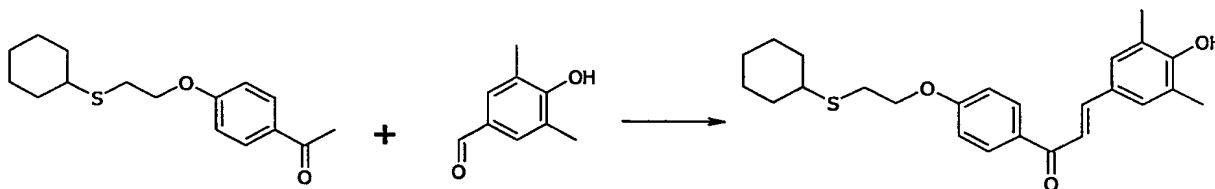
5 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 0,94-1,05(m, 2H), 1,16-1,31(m, 4H), 1,57-1,82(m, 7H), 2,30(s, 6H), 2,35(s, 6H), 3,86(t, 2H,  $J = 7,08$  Hz), 7,32(s, 2H), 7,38(d, 1H,  $J = 15,81$  Hz), 7,71(s, 2H), 7,72(d, 1H,  $J = 15,81\text{Hz}$ )

10

#### Composé intermédiaire 8 :

1-(4-(Cyclohexylthioéthoxy)phényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



15

Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 13 et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Le produit cristallise dans le milieu réactionnel, il est essoré, lavé avec de l'éthanol préalablement refroidi à 0°C.

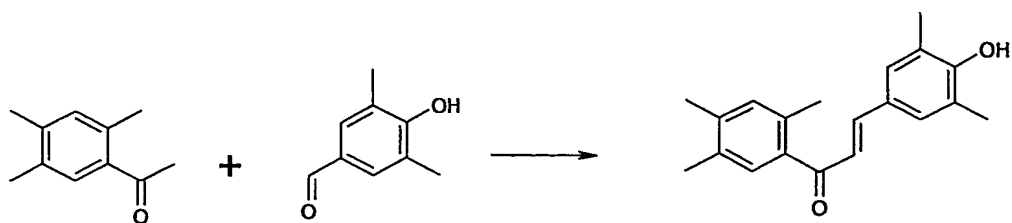
20

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,23-1,42(m, 5H), 1,63-1,65(m, 1H), 1,79-1,81(m, 2H), 2,01-2,08(m, 2H), 2,29(s, 6H), 2,73-2,81(m, 1H), 2,96(t, 2H,  $J = 7,08\text{Hz}$ ), 4,20(t, 2H,  $J = 7,08\text{Hz}$ ), 6,97(d, 2H,  $J = 8,73\text{Hz}$ ), 7,30(s, 2H), 7,41(d, 1H,  $J = 15,53\text{Hz}$ ), 7,73(d, 1H, 15,53Hz), 8,04(d, 2H,  $J = 8,73\text{Hz}$ )

25

#### Composé intermédiaire 9 :

1-(2,4,5-Triméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



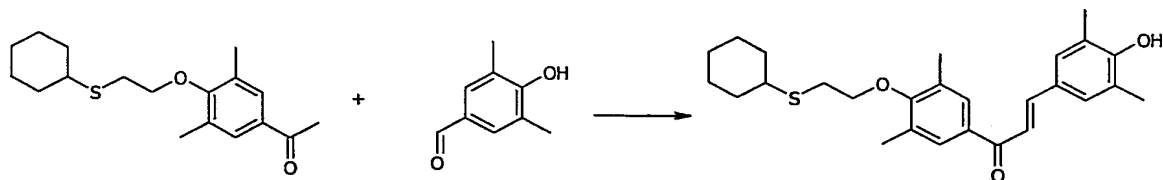
Ce composé est synthétisé à partir de 2',4',5'-triméthylacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

- 5 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 7-3).

RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δppm : 2,27(s, 9H), 2,29(s, 3H), 2,38(s, 3H), 7,00(d, 1H, J=15,90Hz), 7,04 (s, 1H), 7,23(s, 2H), 7,27(s, 1H, ), 7,39(d, 1H, J=15,90Hz)

10 Composé intermédiaire 10 :

1-(4-(Cyclohexylthioéthoxy)-3,5-diméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



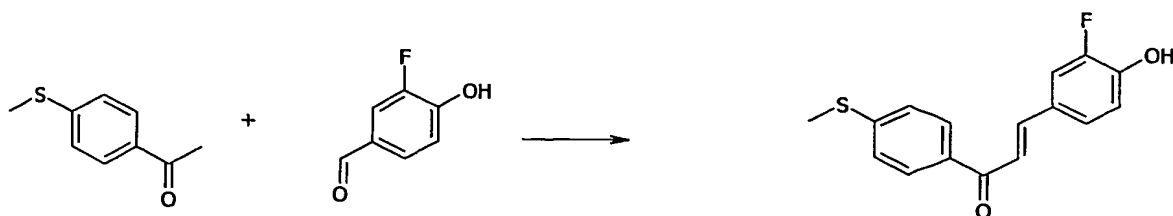
Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 14 et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 7-3).

RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δppm : 1,32(m, 5H), 1,63(m, 1H), 1,79(m, 2H), 2,03(m, 2H), 2,29(s, 6H), 2,37(s, 6H), 2,75(m, 1H), 2,97(t, 2H, J = 7,05Hz), 3,97(t, 2H, J = 7,05Hz), 7,30(s, 2H) 7,37(d, 1H, J = 15,70Hz), 7,70(d, 1H, J = 15,70Hz), 7,71(s, 2H)

Composé intermédiaire 11 :

1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-hydroxy-3-fluorophényl)prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir de 4'-méthylthioacétophénone et de 3-fluoro-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

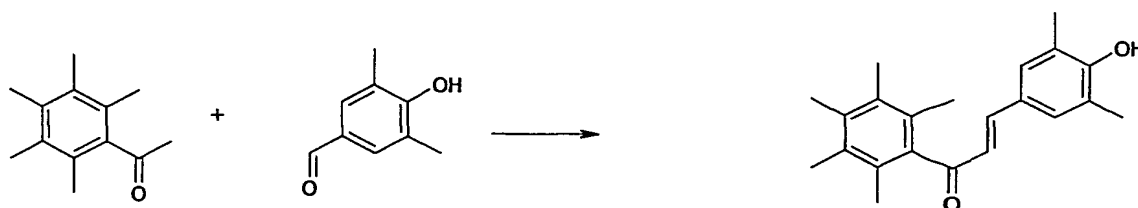
Le produit cristallise dans le milieu réactionnel, il est essoré et séché sous vide.

- 5 RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 2,55(s, 3H), 7,04(t, 1H,  $J = 8,37\text{Hz}$ ), 7,30-7,42(m, 5H), 7,73(d, 1H,  $J = 15,54\text{Hz}$ ), 7,95(d, 2H,  $J = 8,40\text{Hz}$ )

Composé intermédiaire 12:

1-(2,3,4,5,6-Pentaméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one

10

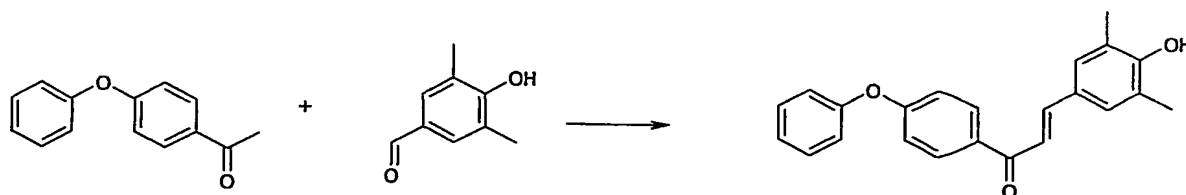


Ce composé est synthétisé à partir de pentaméthylacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

- 15 Le produit cristallise dans le milieu réactionnel, il est essoré et purifié par recristallisation dans l'éthanol.

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 2,09(s, 6H), 2,20(s, 6H), 2,22(s, 6H), 2,26(s, 3H), 6,83(d, 1H,  $J = 16,11\text{Hz}$ ), 7,05(d, 1H,  $J = 16,11\text{Hz}$ ), 7,16(s, 2H)

- 20 Composé intermédiaire 13 : 1-(4-Phénoxyphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one





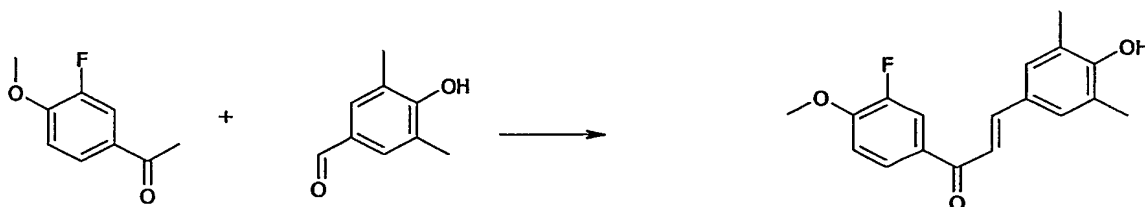
Ce composé est synthétisé à partir de 4'-phénoxyacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 7-3).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 2,30(s, 6H), 7,05(d, 2H,  $J = 8,67\text{Hz}$ ), 7,1(d, 2H,  $J = 8,47\text{Hz}$ ), 7,21(t, 1H,  $J = 7,30\text{Hz}$ ), 7,31(s, 2H), 7,43-7,38(m, 3H), 7,75 (d, 1H,  $J = 15,36\text{Hz}$ ), 8,05 (d, 2H,  $J = 8,47\text{Hz}$ )

Composé intermédiaire 14 :

1-(4-Méthoxy-3-fluorophényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



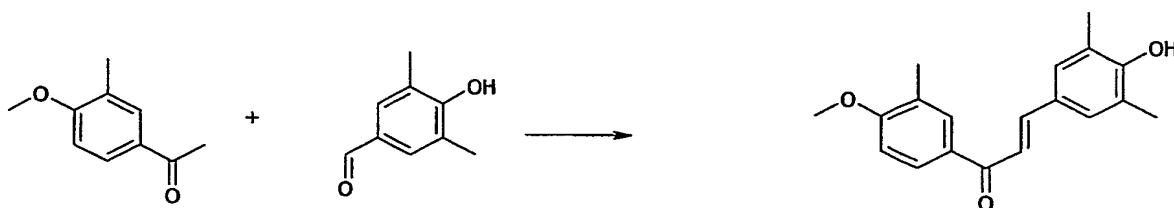
Ce composé est synthétisé à partir de 4'-méthoxy-3'-fluoroacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Le produit cristallise dans le milieu réactionnel, il est essoré puis lavé avec de l'heptane.

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 2,30(s, 6H), 3,98(s, 3H), 7,04(t, 1H,  $J = 8,30\text{Hz}$ ), 7,31(s, 2H), 7,35(d, 1H,  $J = 15,69\text{Hz}$ ), 7,74(d, 1H,  $J = 15,69\text{Hz}$ ), 7,79-7,87(m, 2H)

Composé intermédiaire 15 : 1-(4-Méthoxy-3-méthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one

Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 15 et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

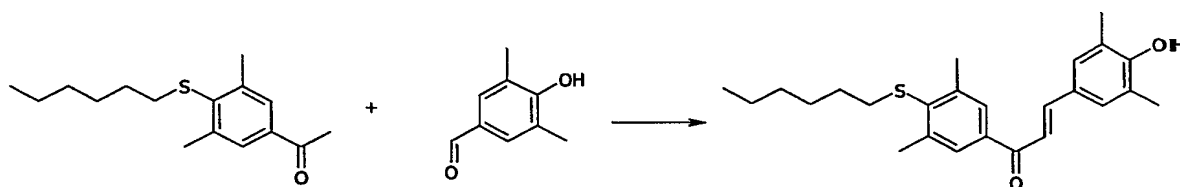


Le produit cristallise dans le milieu réactionnel, il est essoré et lavé avec de l'heptane.

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 2,30(s, 9H), 3,92(s, 3H), 6,90(d, 1H,  $J = 8,45\text{Hz}$ ), 7,31 (s, 2H), 7,43(d, 1H,  $J = 15,52\text{Hz}$ ), 7,73(d, 1H,  $J = 15,52\text{Hz}$ ), 7,88(s, 1H), 7,93(d, 1H,  $J = 8,45\text{Hz}$ )

#### Composé intermédiaire 16 :

1-(4-Hexylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



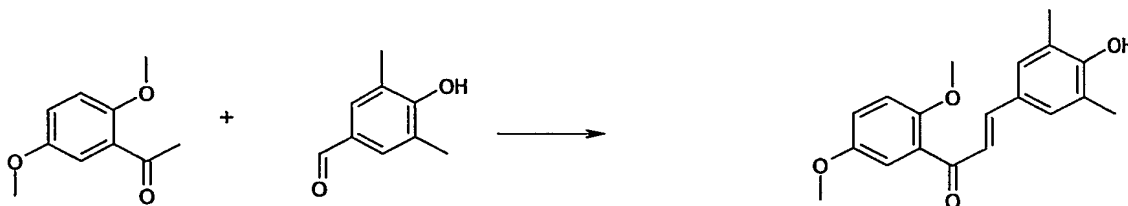
Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 17 et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 0,88(t, 3H,  $J = 6,90\text{Hz}$ ), 1,20-1,50(m, 8H), 2,30(s, 6H), 2,63(s, 6H), 2,70(t, 2H,  $J = 6,9\text{Hz}$ ), 7,32(s, 2H), 7,36(d, 1H,  $J = 15,51\text{Hz}$ ), 7,72(s, 2H), 7,73 (d, 1H,  $J = 15,51\text{Hz}$ )

#### Composé intermédiaire 17 :

1-(2,5-Diméthoxyphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



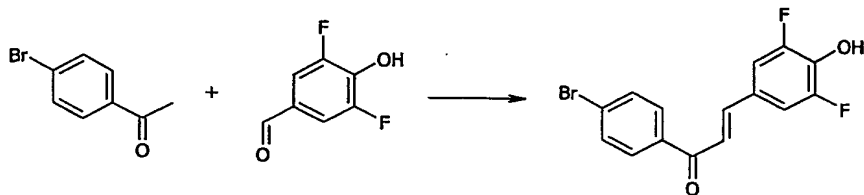
Ce composé est synthétisé à partir de 2',5'-diméthoxyacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 7-3).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 2,27(s, 6H), 3,74(s, 3H), 3,82(s, 3H), 6,93(d, 1H,  $J = 8,73\text{Hz}$ ), 7,02(dd, 1H,  $J = 8,73\text{Hz}$ ,  $J = 3,27\text{Hz}$ ), 7,14(d, 1H,  $J = 3,27\text{Hz}$ ), 7,22(d, 1H,  $J = 15,81\text{Hz}$ ), 7,25(s, 2H), 7,53(d, 1H,  $J = 15,81\text{Hz}$ )

5 Composé intermédiaire 18 :

1-(4-Bromophényl)-3-(4-hydroxy-3,5-difluorophényl)-prop-2-èn-1-one



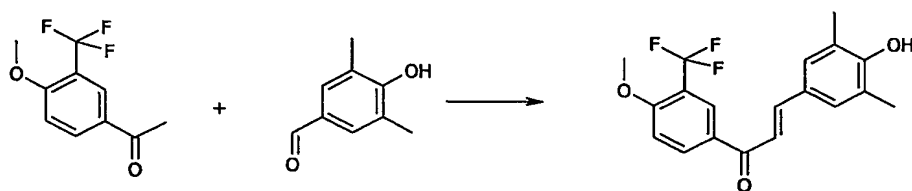
Ce composé est synthétisé à partir de 4'-bromoacétophénone et de la matière première 19 selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

10 L'éthanol est éliminé par évaporation sous pression réduite, le solide est lavé avec de l'éthanol absolu.

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 5,97(s, 1H), 7,18(d, 2H,  $J = 8,30\text{Hz}$ ), 7,35(d, 1H,  $J = 15,36\text{Hz}$ ), 7,65(m, 3H), 7,89(d, 2H,  $J=8,30\text{Hz}$ )

15 Composé intermédiaire 19 :

1-(4-Méthoxy-3-trifluorométhylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one



20 Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 20 et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

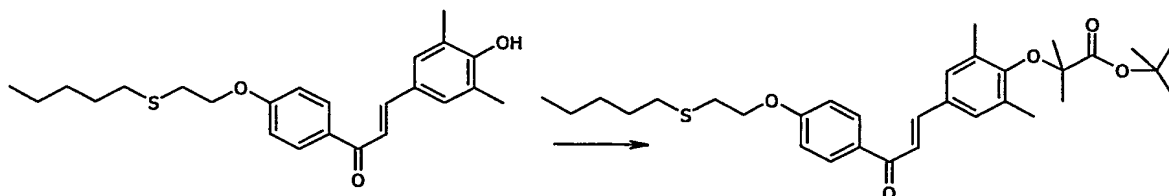
L'éthanol est éliminé par évaporation sous pression réduite, le solide est lavé avec de l'éthanol absolu.

25 RMN  $^1\text{H}$   $\text{DMSO-d}_6$   $\delta\text{ppm}$  : 2,22(s, 6H), 4,01(s, 3H), 7,41(d, 1H,  $J = 9,00\text{ Hz}$ ), 7,52(s, 2H), 7,64(d, 1H,  $J = 15,40\text{Hz}$ ), 8,96(s, 1H), 7,76(d, 1H,  $J = 15,40\text{Hz}$ ) , 8,29 (d, 1H,  $J = 1,60\text{Hz}$ ), 8,49(dd, 1H,  $J = 9,00\text{Hz}$ ,  $J = 1,60\text{Hz}$ )

**Synthèse des composés selon l'invention :**

Composé 1 selon l'invention :

1-(4-(Pentylthioéthoxy)phényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



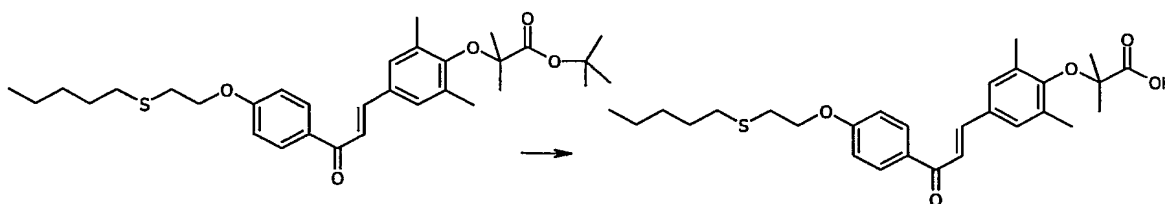
5 Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 1 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

10 RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δppm : 0,91(t, 3H, J = 7,10Hz), 1,37-1,69(m, 21H) 2,27(s, 6H), 2,63(t, 2H, J = 7,10Hz), 2,93(t, 2H, J = 7,10Hz), 4,21(t, 2H, J = 7,10Hz), 6,97(d, 2H, J = 8,70Hz), 7,28(s, 2H), 7,44(d, 1H, J = 15,81Hz), 7,70(d, 1H, J = 15,81Hz), 8,03(d, 2H, J = 8,70Hz)

15 Composé 2 selon l'invention :

1-(4-(Pentylthioéthoxy)phényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



20 Ce composé est synthétisé à partir du composé 1 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

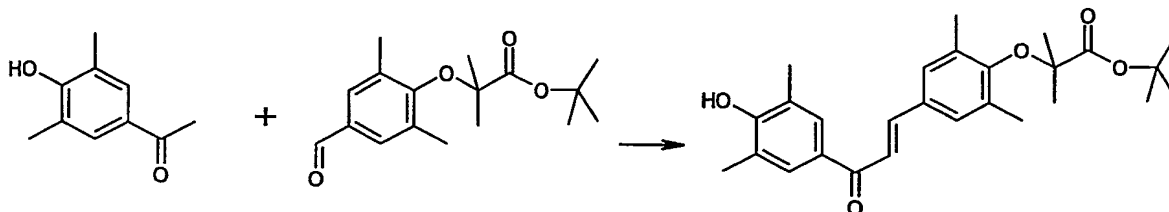
25 RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δppm : 0,84-0,89(m, 3H), 1,39-1,24(m, 4H), 1,39(s, 6H), 1,50-1,57 (m, 2H), 2,22(s, 6H), 2,61(t, 2H, J = 7,40Hz), 2,90(t, 2H, J = 6,20Hz), 4,26(t, 2H, J = 6,20Hz), 7,09(d, 2H, J = 8,50Hz), 7,57(s, 2H), 7,59(d, 1H, J = 15,40Hz), 7,83(d, 1H, J = 15,40Hz), 8,15(d, 2H, J = 8,50Hz), 12,90(s, 1H)

SM(ES-MS): 483,2(m-1)

F°C = 85,2-89,8

Composé 3 selon l'invention :

- 5 1-(4-Hydroxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-ène-1-one



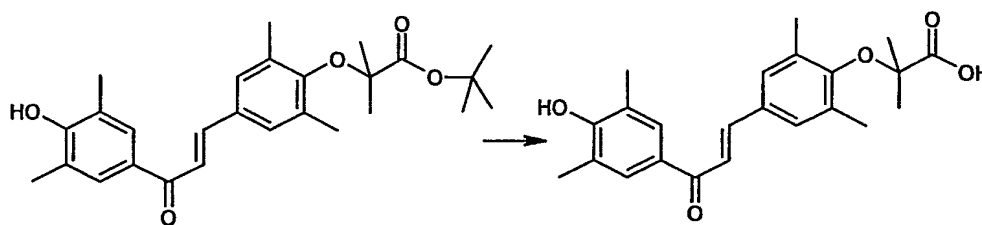
Ce composé est synthétisé à partir de la matière première 3 et de la matière première 4 selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

- 10 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,46(s, 6H), 1,53(s, 9H), 2,27(s, 6H), 2,33(s, 6H), 7,28(s, 2H), 7,43(d, 1H,  $J = 15,81\text{Hz}$ ), 7,69(d, 1H,  $J = 15,81\text{Hz}$ ), 7,74(s, 2H)

- 15 Composé 4 selon l'invention :

1-(4-Hydroxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-ène-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 3 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

- 20 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

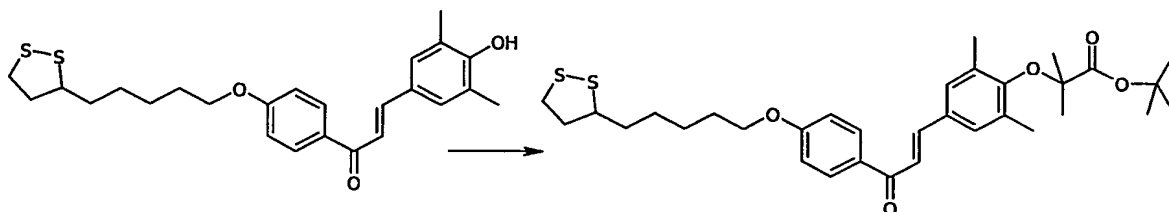
RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,39(s, 6H), 2,22(s, 6H), 2,25(s, 6H), 7,33(s, 2H), 7,45(d, 1H,  $J = 15,5\text{Hz}$ ), 7,69(d, 1H,  $J = 15,5\text{Hz}$ ), 7,75(s, 2H)

- 25 SM(ES-MS) : 381,3(m-1)

F°C = 199,3-199,8

Composé 5 selon l'invention :

1-(4-((R,S)-5-[1,2]dithiolan-3-ylpentyl)oxy)phényl)-3-(4-tertibutyloxycarbonyl  
diméthyl méthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one



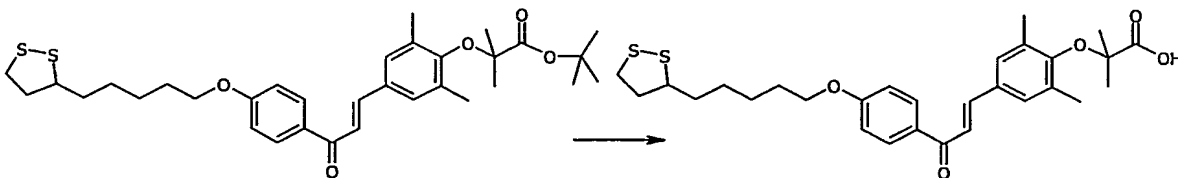
Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 2 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 85-15).

RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δppm : 1,43(s, 6H), 1,53(m, 13H), 1,65-1,75(m, 2H), 1,75-1,85(m, 2H), 1,85-1,97(m, 1H), 2,28(s, 6H), 1,46-1,52(m, 1H), 3,12-3,21(m, 2H), 3,58-3,63(m, 1H), 4,05(t, 2H, J = 6,21Hz), 6,97(d, 2H, J = 8,30Hz), 7,29(s, 2H), 7,45(d, 1H, J = 15,50Hz), 7,70(d, 1H, J = 15,50Hz), 8,03(d, 2H, J = 8,30Hz)

Composé 6 selon l'invention :

1-(4-((R,S)-5-[1,2]dithiolan-3-ylpentyl)oxy)phényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 5 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2 ).

RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δppm : 1,56(m, 10H), 1,67-1,77(m, 2H), 1,77-1,90(m, 2H), 1,90-1,97(m, 1H), 2,30(s, 6H), 2,43-2,52(m, 1H), 3,11-3,22(m, 2H), 3,58-3,63(m, 1H),

4,05(t, 2H, J = 6,20Hz), 6,98(d, 2H, J = 8,80Hz), 7,31(s,2H), 7,46(d,1H, J = 15,80Hz), 7,71(d, 1H, J = 15,80Hz), 8,03(d, 2H, J = 8,80Hz)

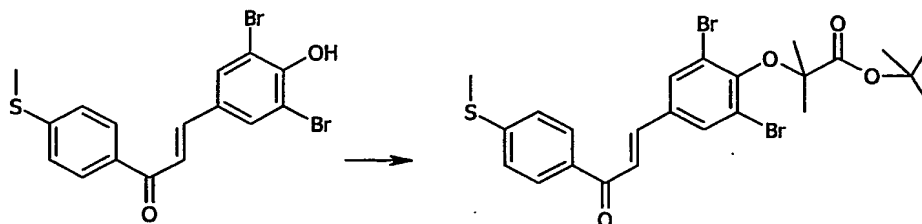
SM(ES-MS) : 529,1(M+1)

F°C= 182,7-186,6°C

5

Composé 7 selon l'invention :

1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-dibromophényl)-prop-2-ène-1-one



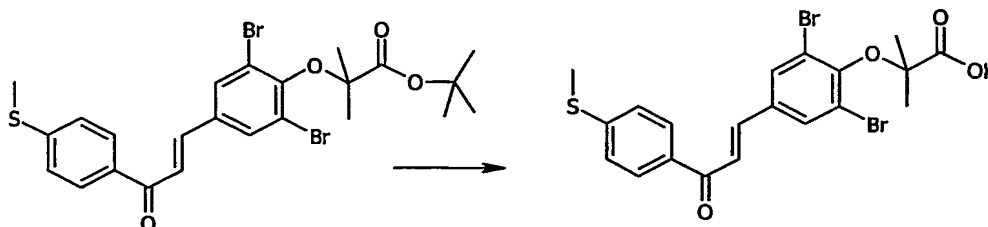
10 Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 3 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

15 RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δppm : 1,54(s, 9H), 1,63(s, 6H), 2,56(s, 3H), 7,33(d, 2H, J = 8,50Hz), 7,44(d, 1H, J = 15,70Hz), 7,62(d, 1H, J = 15,70Hz), 7,78(s, 2H), 7,96(d, 2H, J = 8,50Hz)

Composé 8 selon l'invention :

20 1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-dibromophényl)-prop-2-ène-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 7 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

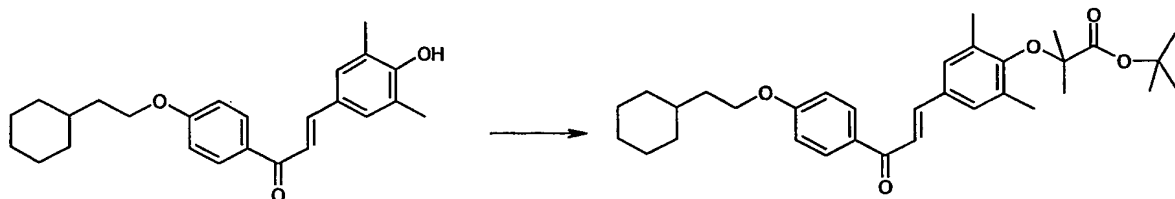
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,54(s, 6H), 2,51(s, 3H), 7,41(d, 2H,  $J = 8,5\text{Hz}$ ), 7,64(d, 1H,  $J = 15,4\text{Hz}$ ), 8,04(d, 1H,  $J = 15,4\text{Hz}$ ), 8,15(d, 2H,  $J = 8,5\text{Hz}$ ), 8,29(s, 2H), 12,93(s, 1H)

SM(ES-MS): 513,2(m-1)

Composé 10 selon l'invention :

1-(4-Cyclohexyléthoxyphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



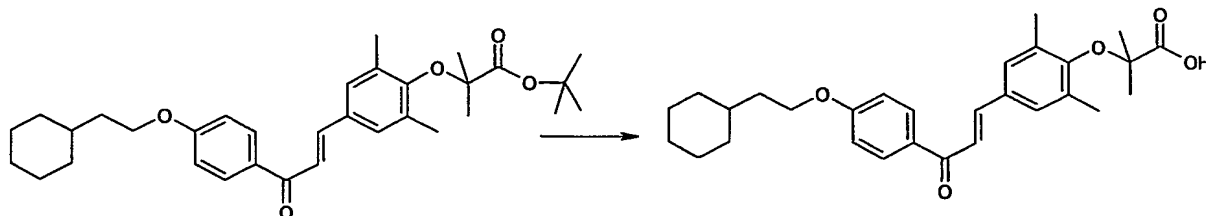
Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 4 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-cyclohexane : 7-3 ).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 0,90-1,30(m, 5H), 1,50(m, 16H), 1,73(m, 7H), 2,28(s, 6H), 4,08(t, 2H,  $J = 6,54\text{Hz}$ ), 6,97(d, 2H,  $J = 8,70\text{ Hz}$ ), 7,29(s, 2H), 7,45(d, 1H,  $J = 15,75\text{Hz}$ ), 7,70(d, 1H,  $J = 15,75\text{Hz}$ ), 8,03(d, 2H,  $J = 8,70\text{Hz}$ )

Composé 11 selon l'invention :

1-(4-Cyclohexyléthoxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 10 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.



Purification par précipitation dans le mélange dichlorométhane-heptane.

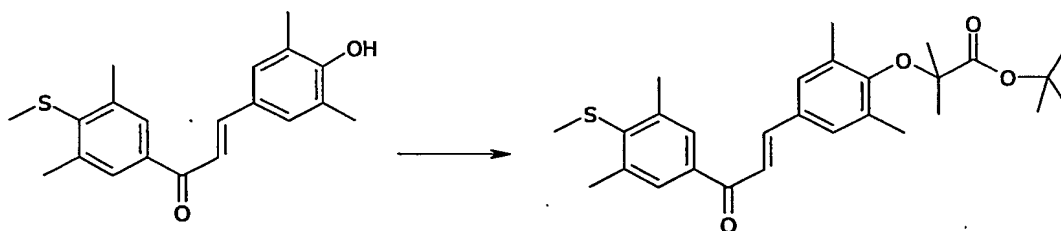
RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 0,90-1,30(m, 5H), 1,56(m, 7H), 1,70(m, 7H), 2,30(s, 6H), 4,09(t, 2H,  $J = 6,57\text{Hz}$ ), 6,98(d, 2H,  $J = 9,09\text{Hz}$ ), 7,32(s, 2H), 7,4(d, 1H,  $J = 15,60\text{Hz}$ ), 7,71(d, 1H,  $J = 15,60\text{Hz}$ ), 8,04 (d, 2H,  $J = 9,09\text{Hz}$ )

SM(ES-MS): 465,3(m+1)

$F^\circ\text{C} = 134,8-135,3$

Composé 12 selon l'invention :

1-(4-Méthylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one



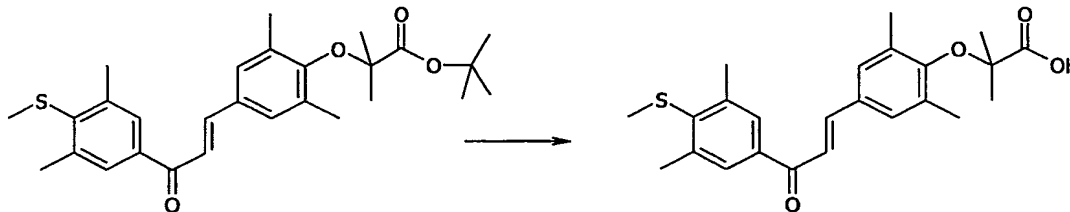
Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 5 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2 ).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,50(s, 6H), 1,51(s, 3H), 1,53 (s, 9H), 2,28(s, 6H), 2,63(s, 6H), 7,30(s, 2H), 7,39(d, 1H,  $J = 15,69\text{Hz}$ ), 7,69(d, 1H,  $J = 15,69\text{Hz}$ ), 7,72(s, 2H)

Composé 13 selon l'invention :

1-(4-Méthylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 12 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

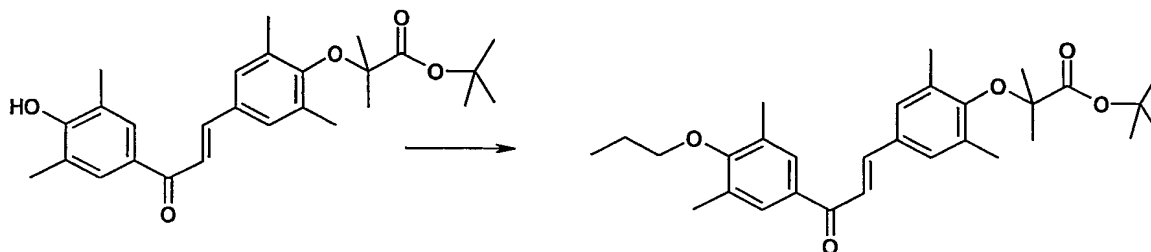
RMN  $^1\text{H}$   $\text{DMSO-d}_6$   $\delta\text{ppm}$  : 1,39(s, 6H), 2,22(s, 6H), 2,28(s, 3H), 2,59(s, 6H), 7,56(s, 2H), 7,62(d, 1H,  $J = 15,37\text{Hz}$ ), 7,79(d, 1H,  $J = 15,37\text{Hz}$ ), 7,89(s, 2H), 12,95(s, 1H)

SM(ES-MS): 412,9(m+1)

$F^\circ\text{C} = 177,0-179,0$

Composé 14 selon l'invention :

1-(4-Propyloxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one

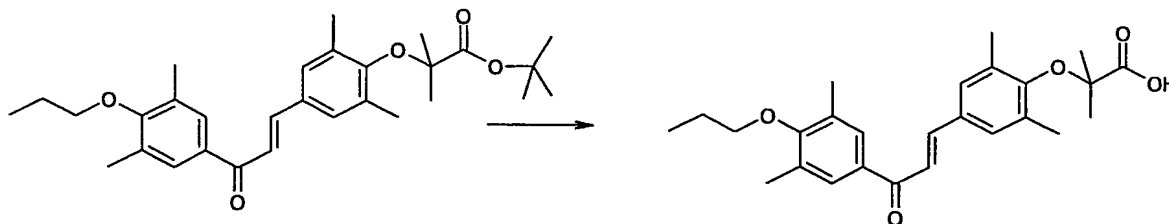


Ce composé est synthétisé à partir du composé 3 et de bromure de propyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite. Le produit brut obtenu après élimination du carbonate de potassium et élimination des solvants par évaporation sous pression réduite a été utilisé pour la synthèse du composé 15.

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,09(t, 3H,  $J = 7,41\text{Hz}$ ), 1,46(s, 6H), 1,58(s, 9H), 1,83(m, 2H), 2,27(s, 6H), 2,35(s, 6H), 3,78 (t, 2H,  $J = 6,09\text{Hz}$ ), 7,29(s, 2H), 7,41(d, 1H,  $J = 15,32\text{Hz}$ ), 7,68(d, 1H,  $J = 15,32\text{Hz}$ ), 7,70(s, 2H)

Composé 15 selon l'invention :

1-(4-Propyloxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 14 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5).

5 RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 1,05(t, 3H, J = 7,29Hz), 1,39(s, 6H), 1,78(m, 2H), 2,23(s, 6H), 2,32(s, 6H), 3,78(m, 2H), 7,56(s, 2H), 7,58(d, 1H, J = 16,26Hz), 7,80(d, 1H, J = 16,26Hz), 7,86(s, 2H)

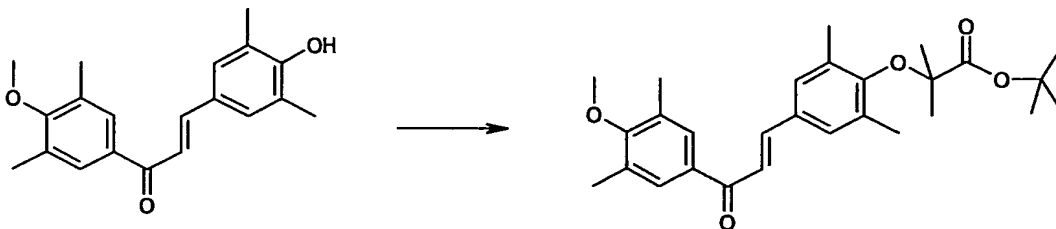
SM(ES-MS): 424,9(m+1)

F°C = 188,5-189,7

10

Composé 16 selon l'invention :

1-(4-Méthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



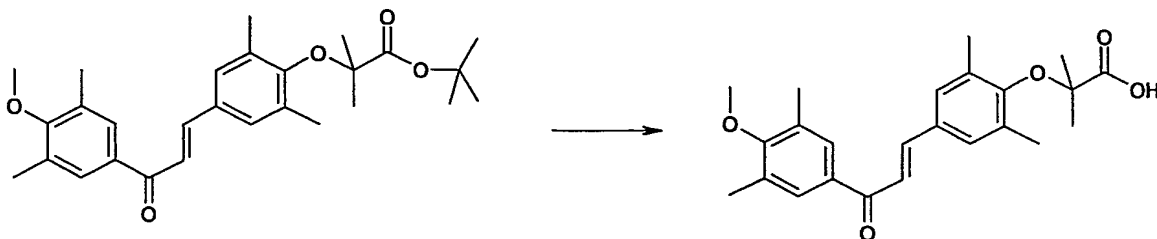
15 Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 6 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

20 RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 1,47(s, 9H), 1,53(s, 6H), 2,29(s, 6H), 2,31(s, 6H), 3,79(s, 3H), 7,30(s, 2H), 7,40 (d, 1H, J = 15,50Hz), 7,70(d, 1H, J = 15,50Hz), 7,71(s, 2H)

Composé 17 selon l'invention :

25 1-(4-Méthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 16 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

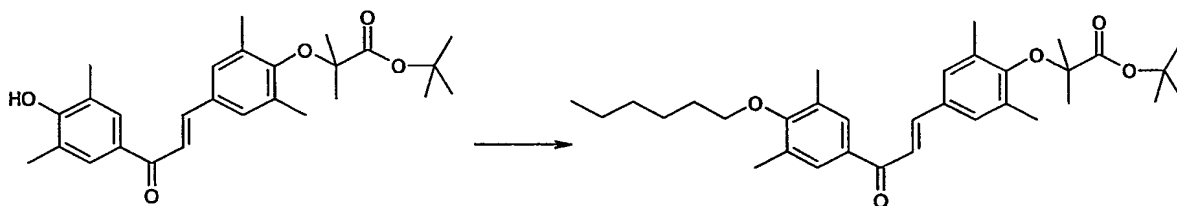
RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,57(s, 6H), 2,31(s, 6H), 2,38(s, 6H), 3,79(s, 3H), 7,33(s, 2H), 7,43(d, 1H,  $J = 15,81\text{Hz}$ ), 7,71(d, 1H,  $J = 15,81\text{Hz}$ ), 7,72(s, 2H)

SM(ES-MS) : 396,9 ( $m+1$ )

$F^\circ\text{C} = 166,6-168,8$

#### Composé 18 selon l'invention :

1-(4-Hexyloxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthyl méthyloxy - 3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one

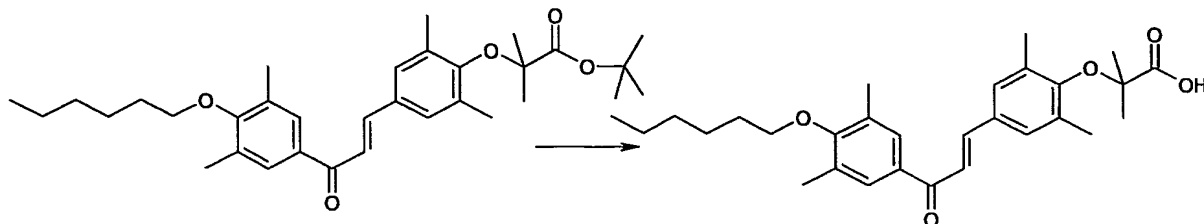


Ce composé est synthétisé à partir du composé 3 et de bromure d'hexyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite. Le produit brut obtenu après élimination du carbonate de potassium et élimination des solvants par évaporation sous pression réduite a été utilisé pour la synthèse du composé 19.

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 0,93(t, 3H,  $J = 8,58\text{Hz}$ ), 1,37(m, 4H), 1,47(s, 6H), 1,53(m, 11H), 1,83(m, 2H), 2,28(s, 6H), 2,36(s, 6H), 3,82(t, 2H,  $J = 6,54\text{Hz}$ ), 7,29(s, 2H), 7,40(d, 1H,  $J = 15,57\text{Hz}$ ), 7,70(d, 1H,  $J = 15,57\text{Hz}$ ), 7,71(s, 2H)

#### Composé 19 selon l'invention :

1-(4-Hexyloxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 18 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5).

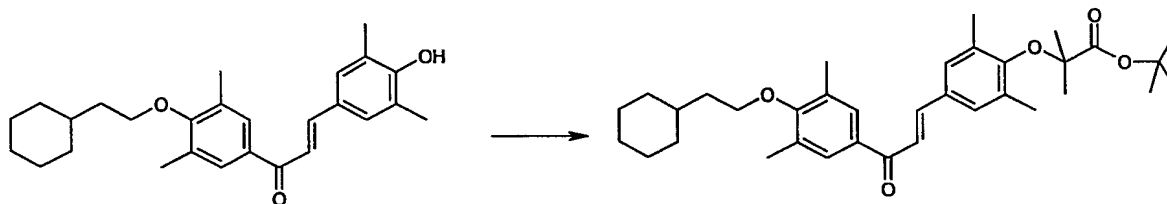
RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 0,93(t, 3H,  $J = 7,02\text{Hz}$ ), 1,37(m, 4H), 1,50(m, 2H), 1,56(s, 6H), 1,83(m, 2H), 2,30(s, 6H), 2,34(s, 6H), 3,82(t, 2H,  $J = 6,57\text{Hz}$ ), 7,32(s, 2H), 7,42(d, 1H,  $J = 15,48\text{Hz}$ ), 7,69(d, 1H,  $J = 15,48\text{Hz}$ ), 7,71(s, 2H)

SM(ES-MS) : 466,9(m+1)

$F^\circ\text{C} = 171,0-172,0$

#### Composé 20 selon l'invention :

1-(4-Cyclohexyléthoxy-3, 5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one



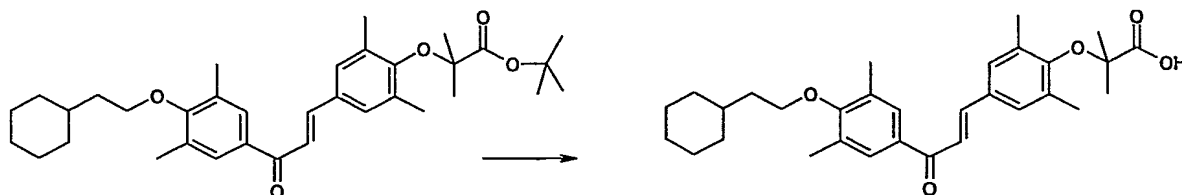
Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 7 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 85-15).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 0,94-1,53(m, 28H), 2,28(s, 6H), 2,35(s, 6H), 3,86(t, 2H,  $J=6,75\text{Hz}$ ), 7,29(s, 2H), 7,41(d, 1H,  $J=15,76\text{Hz}$ ), 7,70 (d, 1H,  $J=15,76\text{Hz}$ ), 7,71(s, 2H)

#### Composé 21 selon l'invention :

1-(4-Cyclohexyléthoxy-3, 5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 20 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

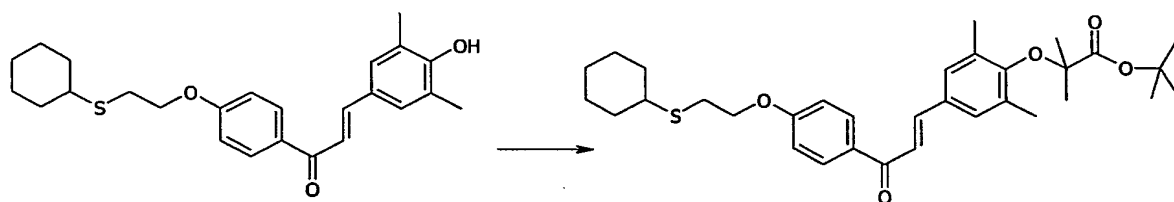
RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 0,97-1,04(m, 2H), 1,16-1,34(m, 4H), 1,56(s, 6H), 1,63-1,82(m, 7H), 2,30(s, 6H), 2,35(s, 6H), 3,86(t, 2H,  $J = 6,60\text{Hz}$ ), 7,32(s, 2H), 7,43 (d, 1H,  $J = 15,81\text{Hz}$ ), 7,70(d, 1H,  $J = 15,81\text{Hz}$ ), 7,71(s, 2H)

SM(ES-MS) : 492,9(m+1)

F°C = 166,4-167,7

Composé 22 selon l'invention :

1-(4-Cyclohexylthioéthoxyphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one



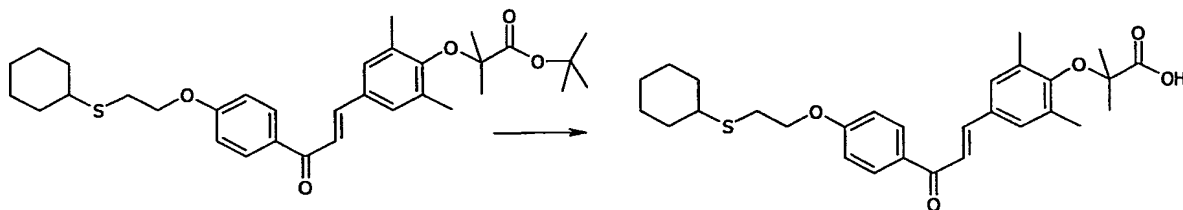
Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 8 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 7-3).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,29(m, 5H), 1,46 (s, 6H), 1,53(s, 9H), 1,62(m, 1H), 1,80(m, 2H), 2,03(m, 2H), 2,27(s, 6H), 2,75(m, 1H), 2,95(t, 2H,  $J = 6,81\text{Hz}$ ), 4,20(t, 2H,  $J = 6,81\text{Hz}$ ), 6,97(d, 2H,  $J = 9,24\text{Hz}$ ), 7,28(s, 2H), 7,43,(d, 1H,  $J = 15,78\text{Hz}$ ), 7,70(d, 1H,  $J = 15,78\text{Hz}$ ), 8,03(d, 2H,  $J = 9,24\text{Hz}$ )

Composé 23 selon l'invention :

1-(4-Cyclohexylthioéthoxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 22 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

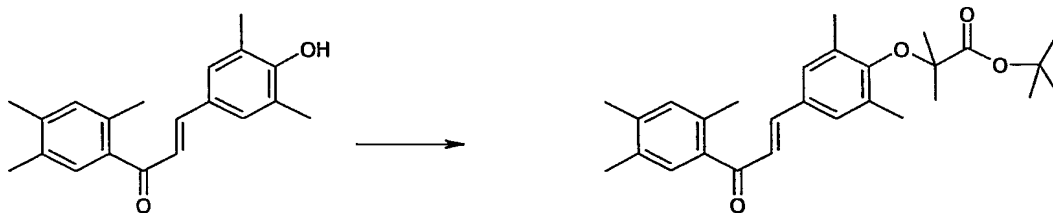
RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,27-1,38(m, 4H), 1,56(s, 6H), 1,63-1,66(m, 2H), 1,79-1,81(m, 2H), 2,01-2,04(m, 2H), 2,30(s, 6H), 2,76-2,77(m, 1H), 2,96(t, 2H,  $J = 7,08$  Hz), 4,21(t, 2H,  $J = 7,08\text{Hz}$ ), 6,97(d, 2H,  $J = 8,61\text{Hz}$ ), 7,31(s, 2H), 7,41(d, 1H,  $J = 15,60\text{Hz}$ ), 7,73(d, 1H,  $J = 15,60\text{Hz}$ ), 8,04(d, 2H,  $J = 8,61\text{Hz}$ )

SM(Maldi-tof): 496,67(m+1)

$F^\circ\text{C} = 112,3-114$

Composé 24 selon l'invention :

1-(2,4,5-Triméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one



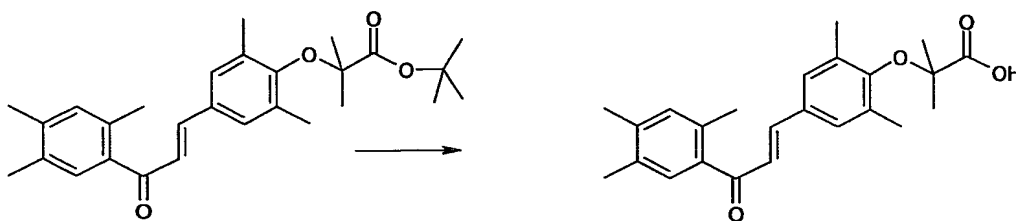
Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 9 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,40-1,65(m, 15H), 2,22(s, 6H), 2,25(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,35(s, 3H), 7,00(s, 1H), 7,01 (d, 1H,  $J = 15,70\text{Hz}$ ), 7,18 (s, 2H), 7,24(s, 1H), 7,35(d, 1H, 15,70Hz)

5 Composé 25 selon l'invention :

1-(2,4,5-Triméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 24 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol: 98-2).

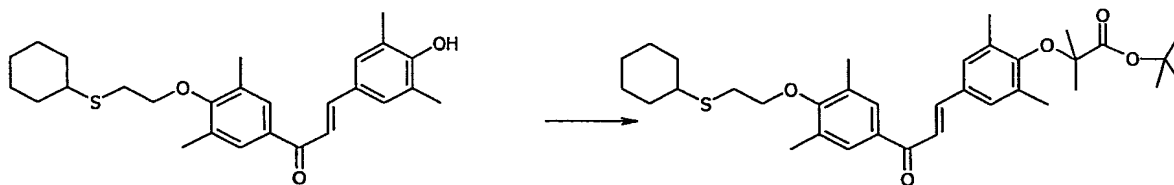
RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,55(s, 6H), 2,27,(s, 6H), 2,27-2,30 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,07 (d, 1H,  $J = 15,24\text{Hz}$ ), 7,24(s, 2H); 7,28 (s, 1H), 7,4 (d, 1H,  $J = 15,78\text{Hz}$ )

SM(ES-MS) : 381,2(m+1)

F°C = 168,7-173,3

20 Composé 26 selon l'invention :

1-(4-Cyclohexylthioéthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 10 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

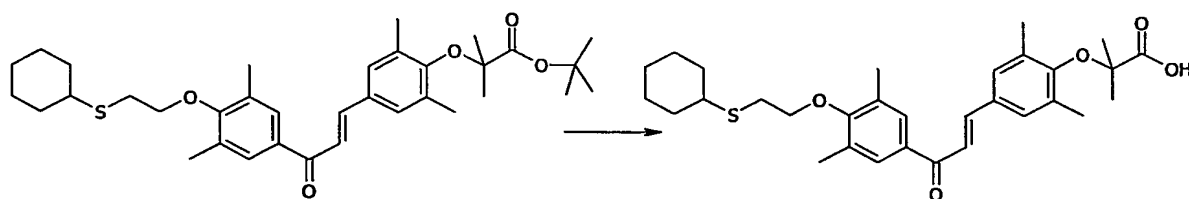


Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δppm : 1,27-2,04 (m, 10H), 1,47(s, 6H), 1,53(s, 9H), 2,29(s, 6H), 2,38(s, 6H), 2,75(m, 1H), 2,98(t, 2H, J=6,84Hz), 3,98(t, 2H, J=6,84Hz), 7,29(s, 2H), 7,40(d, 1H, J=15,63Hz), 7,70(d, 1H, J=15,63Hz), 7,71(s, 2H )

Composé 27 selon l'invention :

1-(4-Cyclohexylthioéthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 26 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

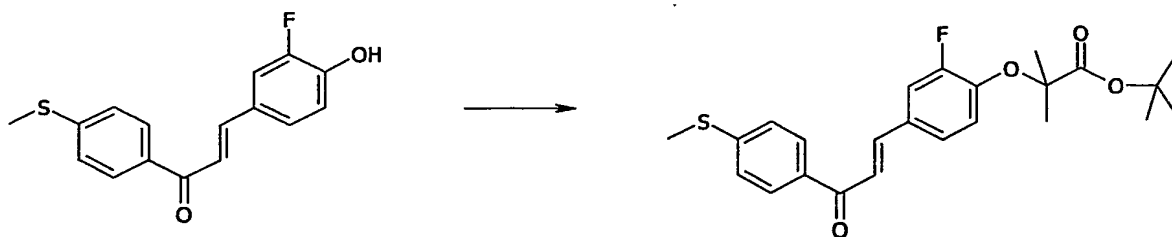
RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δppm : 1,26-1,42(m, 5H), 1,56(s, 6H), 1,62-1,64(m, 1H), 1,79-1,81 (m, 2H), 2,03-2,00(m, 2H), 2,3(s, 6H), 2,38(s, 6H), 2,71-2,78(m, 1H), 2,97(t, 2H, J = 7,00Hz), 3,98(t, 2H, J = 7,00Hz), 7,32(s, 2H), 7,43(d, 1H, J = 15,78Hz), 7,7(d, 1H, J = 15,24Hz), 7,71(s, 2H)

SM(MALDI-TOF) : 524,78(m+1)

F°C = 156,0-158,0

Composé 28 selon l'invention :

1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3-fluorophényl)prop-2-èn-1-one



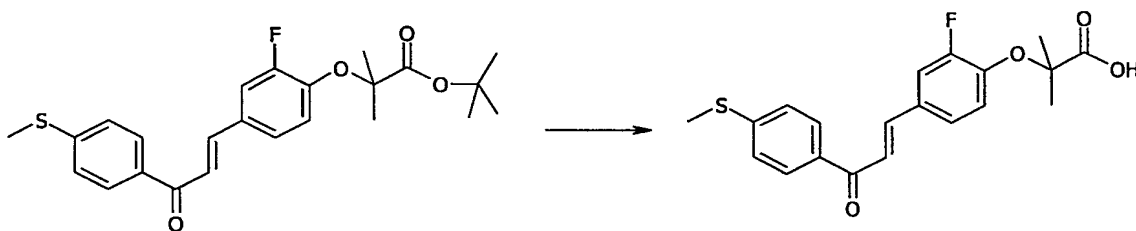
Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 11 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δppm : 1,43(s, 9H), 1,62(s, 6H), 2,53(s, 3H), 6,95(t, 1H, J = 8,07 Hz), 7,32(d, 2H, J = 8,64Hz), 7,39(m, 3H), 7,72(d, 1H, J = 15,50Hz), 7,95(d, 2H, J = 8,64Hz)

Composé 29 selon l'invention :

1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3-fluorophényl)prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 28 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Il est purifié par précipitation dans un mélange dichlorométhane-heptane : 70-30.

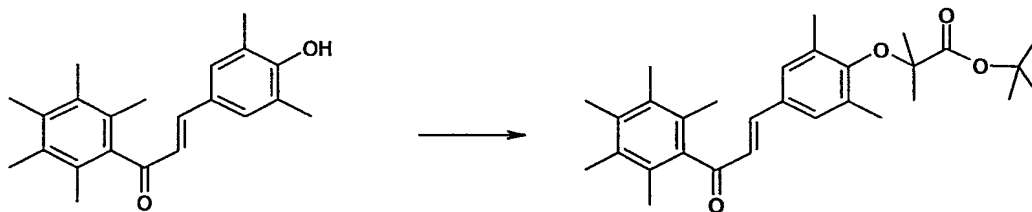
RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δppm : 1,67(s, 6H), 2,56(s, 3H), 7,09(t, 1H, J = 8,19Hz), 7,32(m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,73(d, 1H, J = 15,24Hz), 8,73(d, 2H, J = 8,73Hz)

SM(ES-MS) : 375,1(m+1)

F°C = 142,2-144,6

Composé 30 selon l'invention :

1-(2,3,4,5,6-Pentaméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



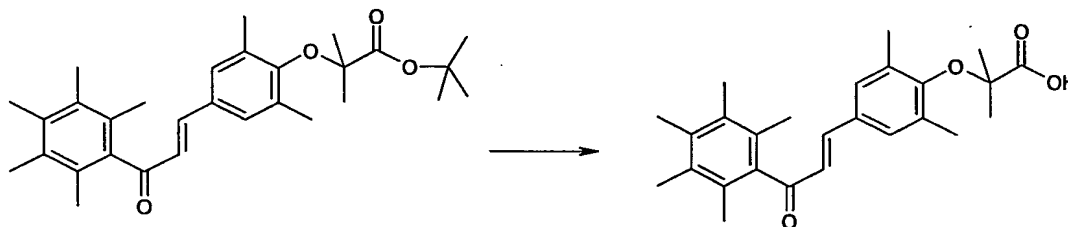
Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 12 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5 ).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,44(s, 6H), 1,53(s, 9H), 2,11(s, 6H), 2,22(s, 6H), 2,23(s, 6H), 2,28(s, 3H), 6,84(d, 1H,  $J = 16,26\text{Hz}$ ), 7,06(d, 1H,  $J = 16,26\text{Hz}$ ), 7,16(s, 2H)

Composé 31 selon l'invention :

1-(2,3,4,5,6-Pentaméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 30 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

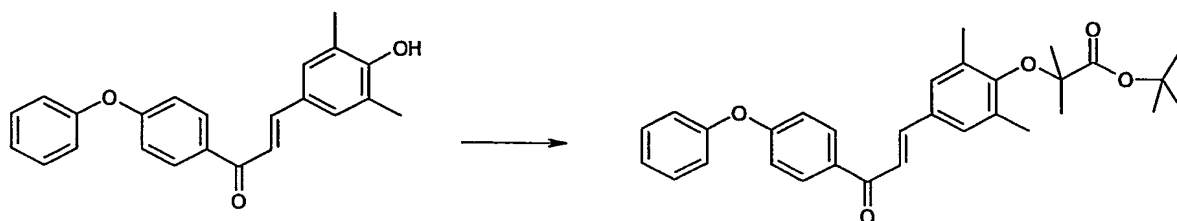
RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,53(s, 6H), 2,11(s, 6H), 2,22(s, 6H), 2,24(s, 6H), 2,28(s, 3H), 6,87(d, 1H,  $J = 16,20\text{Hz}$ ), 7,08(d, 1H,  $J = 16,20\text{Hz}$ ), 7,19(s, 2H)

SM(ES-MS) : 409,1(m+1)

$F^\circ\text{C} = 192,8-194,2$

Composé 32 selon l'invention :

1-(4-phényloxyphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 13 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

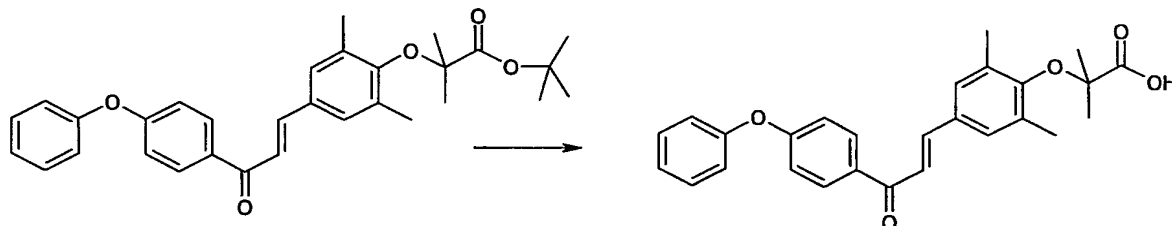
5 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 7-3).

RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δppm : 1,47(s, 6H), 1,53(s, 9H), 2,28(s, 6H), 7,02(d, 2H, J = 8,70Hz), 7,1(d, 2H, J = 7,92Hz), 7,21(t, 1H, J = 7,35Hz), 7,29(s, 2H), 7,39-7,46(m, 3H), 7,73(d, 1H, J = 16,20Hz), 8,04(d, 2H, J = 8,70Hz)

10

Composé 33 selon l'invention :

1-(4-Phényloxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



15 Ce composé est synthétisé à partir du composé 32 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

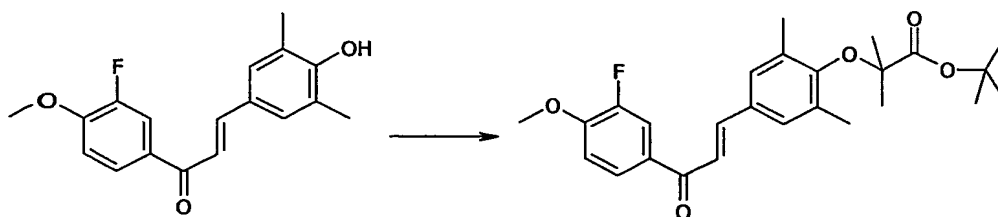
20 RMN <sup>1</sup>H DMSO-d<sub>6</sub> δppm : 1,39(s, 6H), 2,22(s, 6H), 7,08(d, 2H, J = 8,55Hz), 7,15(d, 2H, J = 8,01Hz), 7,25(t, 1H, J = 7,41Hz), 7,47(t, 2H, J = 7,44Hz), 7,55(s, 2H), 7,62(d, 1H, J = 15,70Hz), 7,82(d, 1H, J = 15,70Hz), 8,19(d, 2H, J = 8,55Hz)

SM(ES-MS): 430,9(m+1)

F°C = 154,0-156,0

25 Composé 34 selon l'invention :

1-(4-Méthoxy-3-fluorophényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



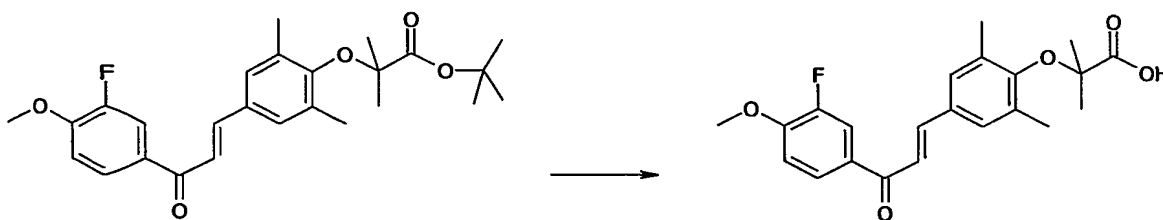
Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 14 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,50(s, 6H), 1,53(s, 9H), 2,28(s, 6H), 3,98(s, 3H), 7,04(t, 1H,  $J = 8,07\text{Hz}$ ), 7,29(s, 2H), 7,39(d, 1H,  $J = 15,70\text{Hz}$ ), 7,73(d, 1H,  $J = 15,70\text{Hz}$ ), 7,78-7,86 (m, 2H)

Composé 35 selon l'invention :

1-(4-Méthoxy-3-fluorophényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 34 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

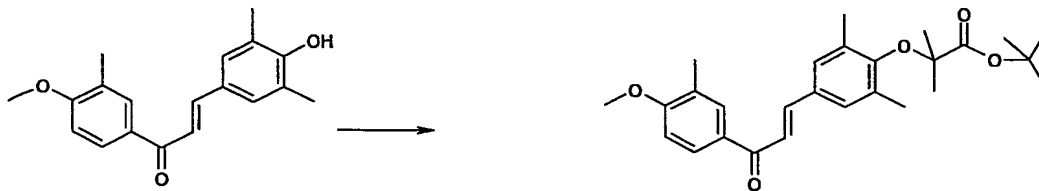
RMN  $^1\text{H}$   $\text{DMSO-d}_6$   $\delta\text{ppm}$  : 1,39(s, 6H), 2,22(s, 6H), 3,95(s, 3H), 7,31(t, 1H,  $J = 7,35\text{Hz}$ ), 7,57(s, 2H), 7,60(d, 1H,  $J = 15,78\text{Hz}$ ), 7,83 (d, 1H,  $J = 15,78\text{Hz}$ ), 7,99-8,06 (m, 2H)

SM(ES-MS): 387,1(m+1)

$F^\circ\text{C} = 167,0-169,0$

Composé 36 selon l'invention :

1-(4-Méthoxy-3-méthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one

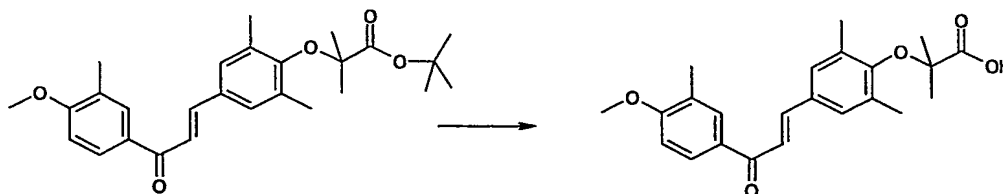


5 Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 15 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,46(s, 6H), 1,52(s, 9H), 2,27(s, 9H), 3,90(s, 3H), 6,88 (d, 1H,  $J=8,73\text{Hz}$ ), 7,28(s, 2H), 7,45(d, 1H,  $J=16,11\text{ Hz}$ ), 7,70(d, 1H,  $J=16,11\text{Hz}$ ),  
 10 7,87(s, 1H ), 7,92(dd, 1H,  $J=8,73\text{Hz}$ ,  $J = 1,65\text{Hz}$ )

Composé 37 selon l'invention :

1-(4-Méthoxy-3-méthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one



15 Ce composé est synthétisé à partir du composé 36 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol: 98-2) puis par recristallisation dans l'acétonitrile.

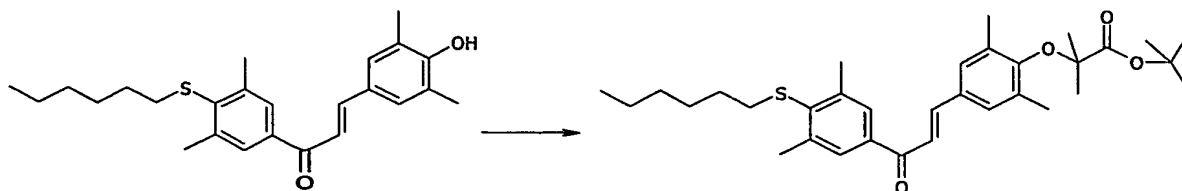
20 RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,39(s, 6H), 2,22(s, 6H), 2,24(s, 3H), 3,90(s, 3H), 7,08 (d, 1H,  $J = 8,55\text{Hz}$ ), 7,56 (s, 2H), 7,58 (d, 1H,  $J = 16,71\text{Hz}$ ), 7,82(d, 1H,  $J = 15,51\text{Hz}$ ), 7,99 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, 8,55), 12,95(s, 1H)

SM(ES-MS): 383,2 (m+1)

F°C = 157,0-159,0

Composé 38 selon l'invention :

1-(4-Hexylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one



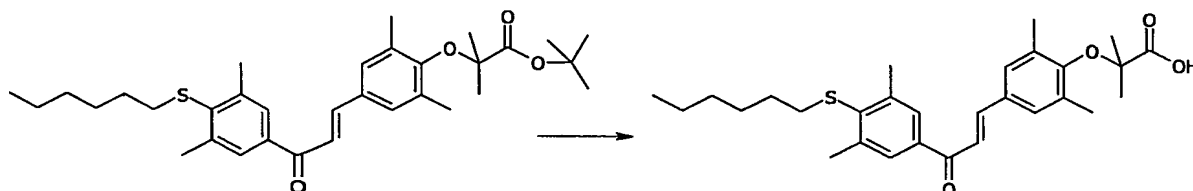
Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 16 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 0,88(t, 3H, J = 6,84Hz), 1,25-1,62(m, 8H), 1,47(s, 6H), 1,53(s, 9H), 2,29(s, 6H), 2,62(s, 6H), 2,70(t, 2H, J = 6,96Hz), 7,30(s, 2H), 7,39(d, 1H, J = 15,90Hz), 7,70(d, 1H, J = 15,51Hz), 7,71(s, 2H)

Composé 39 selon l'invention :

1-(4-Hexylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 38 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

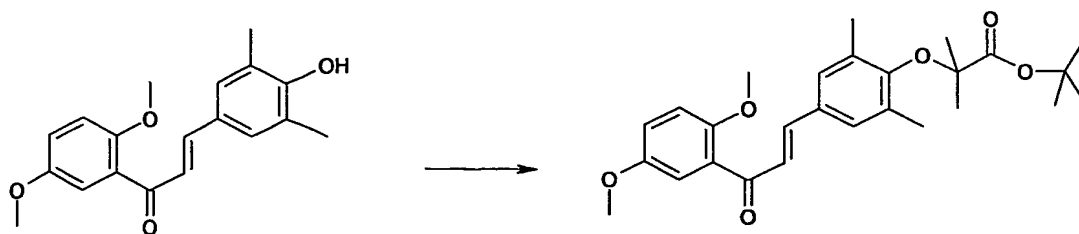
RMN  $^1\text{H}$   $\text{DMSO-d}_6$   $\delta\text{ppm}$  : 0,84(m, 3H), 1,22-1,40(m, 8H), 2,08(s, 6H), 2,22(s, 6H), 2,58(s, 6H), 2,73(t, 2H, J = 6,90Hz), 7,57(s, 2H), 7,63(d, 1H, J = 15,35Hz), 7,8(d, 1H, J = 15,35Hz), 7,89(s, 2H)

SM(ES-MS): 483,2(m+1)

F°C = 130,0-132,0

Composé 40 selon l'invention :

1-(2,5-Diméthoxyphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



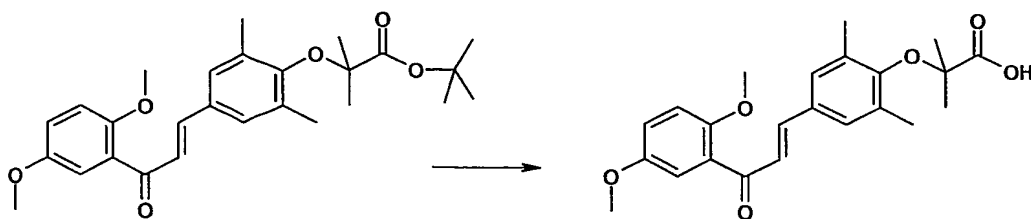
Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 17 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 7-3 ).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,45(s, 6H), 1,52(s, 9H), 2,25(s, 6H), 3,81(s, 3H), 3,86(s, 3H), 6,93(d, 1H,  $J = 9,24\text{Hz}$ ), 7,01(dd, 1H,  $J = 8,82\text{Hz}$ ,  $J = 2,7\text{Hz}$ ), 7,14(d, 1H,  $J = 2,8\text{Hz}$ ), 7,22 (s, 2H), 7,26 (d, 1H,  $J = 15,60\text{Hz}$ ), 7,52 (d, 1H,  $J = 15,60\text{Hz}$ )

Composé 41 selon l'invention :

1-(2,5-Diméthoxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 40 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{DMSO-d}_6$   $\delta\text{ppm}$  : 1,38 (s, 6H), 2,19 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,00 (d, 1H,  $J = 2,16\text{ Hz}$ ), 7,12 (m, 2H), 7,26 (d, 1H,  $J = 16,2\text{ Hz}$ ), 7,37 (d, 1H,  $J = 13,5\text{Hz}$ ), 7,4 (s, 2H)

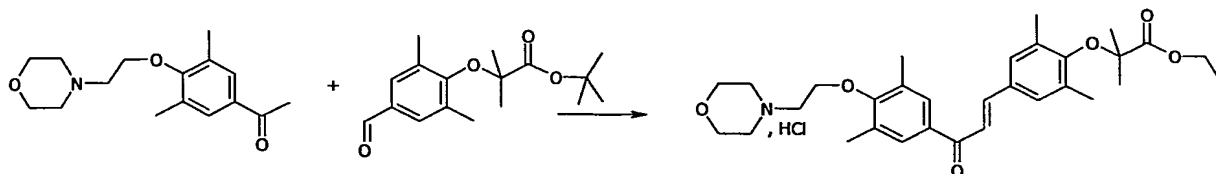
SM(ES-MS): 398,3(m-1)

F°C = produit huileux



Composé 42 selon l'invention :

Chlorhydrate de 1-(3,5-Diméthyl-4-(morpholin-4-yléthoxy)phényl)-3-(4-éthoxyoxycarbonyl diméthylméthoxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one

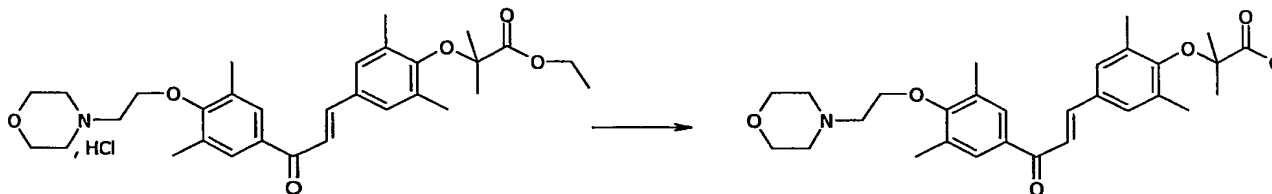


Ce composé est synthétisé à partir des matières premières 18 et 3 selon la méthode générale 1 précédemment décrite. Après élimination de l'éthanol par évaporation sous pression réduite. Le composé 42 est obtenu après trituration de l'huile résiduelle dans l'éther diéthylique.

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,36(t, 3H,  $J = 6,84\text{Hz}$ ), 1,49(s, 6H), 2,24(s, 6H), 2,38(s, 6H), 3,20(s, 2H), 3,50(s, 2H), 3,73(d, 2H,  $J = 11,04\text{Hz}$ ), 4,03(d, 2H,  $J = 11,04\text{Hz}$ ), 4,30-4,45(m, 6H), 7,36(d, 1H,  $J = 15,75\text{Hz}$ ), 7,28(s, 2H), 7,66(m, 3H), 13,39(s, 1H, N,HCl, éch/D $_2\text{O}$ )

Composé 43 selon l'invention :

1-(3,5-Diméthyl-4-(morpholin-4-yléthoxy)phényl)-3-(4-carboxydiméthylméthoxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one



Le composé 42 est solubilisé dans de l'éthanol puis une solution de soude 2M est ajoutée. L'ensemble est maintenu 16h00 sous agitation à température ambiante . Le milieu réactionnel est versé dans de l'eau, la phase aqueuse est lavée par de l'acétate d'éthyle, neutralisée par addition d'acide acétique. La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique, Le précipité qui se forme dans la phase étherée est essoré et recristallisé dans l'éthanol absolu.

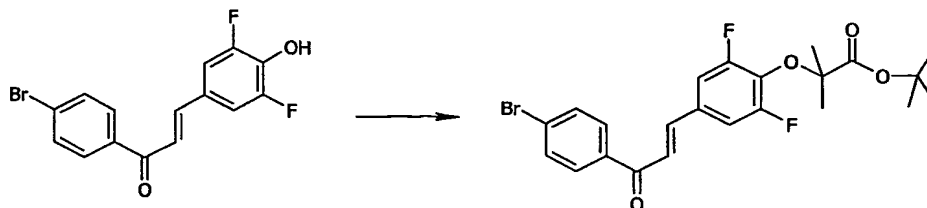
RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta\text{ppm}$  : 1,50(s, 6H), 2,28(s, 6H), 2,36(s, 6H), 2,89(m, 4H), 3,06(t, 2H,  $J=5,46\text{Hz}$ ), 3,87(m, 4H), 4,06(t, 2H,  $J=5,46\text{Hz}$ ), 6,50(s, 1H), 7,40(d, 1H,  $J=15,78\text{Hz}$ ), 7,27(s, 2H), 7,68 (m, 3H).

SM(MALDI-TOF): 496(m+1)

F°C = 167-169

Composé 44 selon l'invention :

1-(4-Bromophényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-difluorophényl)-prop-2-èn-1-one



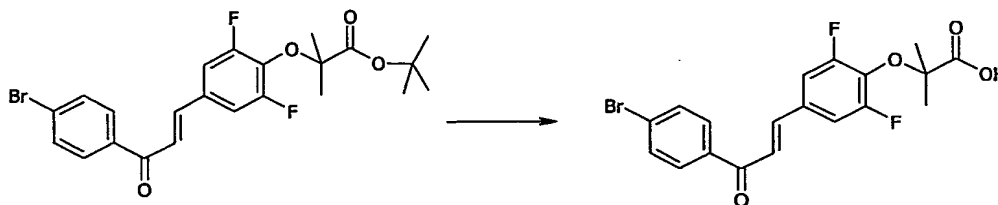
Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 18 et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δppm : 1,50(s, 9H), 1,57(s, 6H), 7,38(d, 2H, J=8,50Hz), 7,65(d, 1H, J=15,78Hz), 7,66(m, 3H), 7,89(d, 2H, J=8,50Hz)

Composé 45 selon l'invention :

1-(4-Bromophényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-difluorophényl)-prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir du composé 44 selon la méthode générale 6 précédemment décrite.

Purification par recristallisation dans l'éther diisopropylique.

RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δppm : 1,65(s, 6H), 7,24(d, 2H, J= 8,50Hz), 7,41(d, 1H, J=15,84 Hz), 7,66(m, 3H), 7,89(d, 2H, J=8,50Hz)

SM(ES-MS): 425(m+1)

F°C = 142

Composé 46 selon l'invention :

1-(4-Méthoxy-3-trifluorométhylphényl)-3-(4-  
 tertibutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one



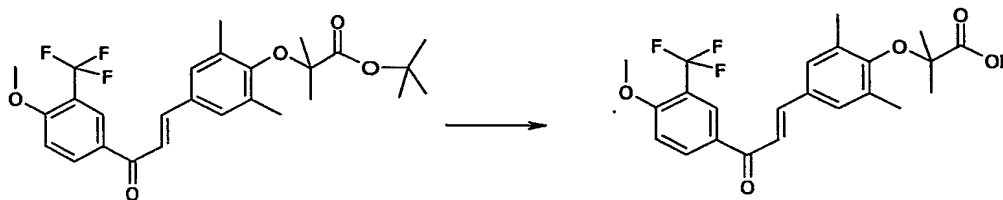
- 5 Ce composé est synthétisé à partir du composé intermédiaire 19 et de  
 bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment  
 décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate  
 d'éthyle : 9-1).

- 10 RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 1,47(s, 6H), 1,53(s, 9H), 2,29(s, 6H), 4,00(s, 3H), 7,10(d,  
 1H,  $J = 8,65$  Hz), 7,30(s, 2H), 7,40(d, 1H,  $J = 15,27$ Hz), 7,75(d, 1H), 8,25(d, 1H,  $J$   
 $= 8,65$ Hz), 8,28(s, 1H)

Composé 47 selon l'invention :

- 15 1-(4-Méthoxy-3-trifluorométhylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-  
 diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one



- 20 Ce composé est synthétisé à partir du composé 46 selon la méthode générale 6  
 précédemment décrite. Le composé 47 pur a été obtenu après élimination des  
 solvants par évaporation sous pression réduite.

RMN  $^1\text{H}$   $\text{DMSO-d}_6$   $\delta$ ppm : 1,40(s, 6H), 2,23(s, 6H), 4,03(s, 3H), 7,43(d, 1H,  $J =$   
 $8,7$ Hz), 7,60(s, 2H), 7,65(d, 1H,  $J = 15,40$ Hz), 7,88(d, 1H,  $J = 15,40$ Hz), 8,31(s,  
 1H), 8,51(d, 1H,  $J = 8,70$ Hz), 12,80(s, 1H).

SM(ES-MS): 437,3( $m+1$ )

- 25  $^{\circ}\text{C} = 182,5$

## **Exemple 2 : Evaluation des propriétés antioxydantes des composés selon l'invention**

### **Protection de l'oxydation des LDL induite par le cuivre:**

5 Les composés testés sont les composés selon l'invention dont la préparation est décrite dans les exemples décrits ci-dessus.

L'oxydation des LDL est une modification importante et joue un rôle prépondérant dans la mise en place et le développement de l'athérosclérose (Jurgens, Hoff *et al.* 1987). Le protocole suivant permet la mise en évidence des propriétés  
10 antioxydantes des composés. Sauf mention différente, les réactifs proviennent de chez Sigma (St Quentin, France).

Les LDL sont préparés suivant la méthode décrite par Lebeau *et al.* (Lebeau, Furman *et al.* 2000).

15 Les solutions de composés à tester sont préparées à  $10^{-2}$  M dans un tampon bicarbonate (pH = 9) et diluées dans du PBS pour avoir des concentrations finales allant de 0,1 à 100  $\mu$ M.

Avant l'oxydation, l'EDTA est retiré de la préparation de LDL par dialyse. L'oxydation a ensuite lieu à 30°C en ajoutant 100  $\mu$ l d'une solution à 16,6  $\mu$ M de  $\text{CuSO}_4$  à 160  $\mu$ L de LDL (125  $\mu$ g de protéines/ml) et 20  $\mu$ l d'une solution du  
20 composé à tester. La formation de diènes, l'espèce à observer, se mesure par densité optique à 232 nm dans les échantillons traités avec les composés avec ou sans cuivre. La mesure de la densité optique à 232 nm est réalisée toutes les 10 minutes pendant 8 heures à l'aide d'un spectrophotomètre thermostaté (tecan Ultra 380). Les analyses sont réalisées en triplicata. Nous considérons que les  
25 composés ont une activité antioxydante lorsqu'ils induisent un retardement de la *lag phase* et diminuent la vitesse d'oxydation et la quantité de diènes formés par rapport à l'échantillon témoin. Les inventeurs mettent en évidence que les composés selon l'invention présentent au moins une des propriétés antioxydantes citées ci dessus, ceci indiquant que les composés selon l'invention possèdent un  
30 caractère antioxydant intrinsèque.

Des exemples de résultats sont donnés sur les figures 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 4a, 4b, 4c, 5a, 5b, 5c, 6a, 6b, 6c, 7a, 7b, 7c, 8a, 8b, 8c où les propriétés antioxydantes des composés selon l'invention sont illustrées.

**Exemple 3 : mesure des propriétés antioxydantes des composés selon l'invention sur des cultures de cellules**

5      **Protocole de culture :**

Les lignées cellulaires utilisées pour ce type d'expériences sont de type neuronales, neuroblastomes (humains) et cellules PC12 (rat). Les cellules PC12 ont été préparées à partir d'un phéochromocytome de rat et sont caractérisées par la méthode de Greene et Tischler (Greene and Tischler, 1976). Ces cellules sont couramment utilisées pour des études de différenciation neuronale, transduction du signal et mort neuronale. Les cellules PC12 sont cultivées comme précédemment décrit (Farinelli, Park *et al.* 1996), dans du milieu complet RPMI (Invitrogen) complémenté avec 10% de sérum de cheval et 5% de sérum de veau foetal.

10      Des cultures (primaires) de cellules endothéliales et de muscles lisses sont également utilisées. Les cellules sont commandées chez Promocell (Promocell GmbH, Heidelberg) et sont cultivées selon les indications du fournisseur.

Les cellules sont traitées avec différentes doses de composés de 5 à 300 µM pendant 24 heures. les cellules sont alors récupérées et l'augmentation de l'expression des gènes cibles est évaluée par PCR quantitative.

15      **Mesure des ARNm :**

Les ARNm sont extraits des cellules en culture traitées ou non avec les composés selon l'invention. L'extraction est réalisée à l'aide des réactifs du kit Absolutely RNA RT-PCR miniprep Kit (Stratagene, France) selon les indications du fournisseur. Les ARNm sont ensuite dosés par spectrométrie et quantifiés par RT-PCR quantitative à l'aide du kit Light Cycler Fast start DNA Master Sybr Green I kit (Roche) sur un appareil Light Cycler System (Roche, France). Des paires d'amorces spécifiques des gènes de la Super Oxyde Dismutase (SOD), de la Catalase et de la Glutathion Peroxydase (GPx), enzymes anti-oxydantes, sont utilisées comme sondes. Des paires d'amorces spécifiques des gènes β-actine et cyclophiline sont utilisées comme sondes témoin.

L'augmentation de l'expression des ARNm, mesurée par RT-PCR quantitative, des gènes des enzymes antioxydantes est mise en évidence dans les différents types cellulaires utilisés, lorsque les cellules sont traitées avec les composés selon l'invention.

5

#### **Contrôle du stress Oxydatif :**

##### **Mesure des espèces oxydantes dans les cellules en culture :**

Les propriétés antioxydantes des composés sont également évaluées à l'aide d'un indicateur fluorescent dont l'oxydation est suivie par l'apparition d'un signal fluorescent. La diminution d'intensité du signal fluorescent émis est mesurée dans les cellules traitées avec les composés de la manière suivante : les cellules PC12 cultivées comme précédemment décrit (plaques noires 96 puits fonds transparents, Falcon) sont incubées avec des doses croissantes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,25 mM – 1 mM) dans du milieu sans sérum pendant 2 à 24 heures. Après l'incubation, le milieu est enlevé et les cellules sont incubées avec une solution de dichlorodihydrofluorescéine diacetate (DCFDA, Molecular Probes, Eugene, USA) 10 µM dans du PBS pendant 30 min à 37°C et dans une atmosphère contenant 5% de CO<sub>2</sub>. Les cellules sont ensuite rincées avec du PBS. La détection de la fluorescence émise par l'indicateur de l'oxydation est mesurée à l'aide d'un fluorimètre (Tecan Ultra 384) à une longueur d'onde d'excitation de 495 nm et une longueur d'onde d'émission de 535 nm. Les résultats sont exprimés en pourcentage de protection par rapport au témoin oxydé.

L'intensité de fluorescence est plus faible dans les cellules incubées avec les composés selon l'invention que dans les cellules non traitées. Ces résultats indiquent que les composés selon l'invention favorisent l'inhibition de la production d'espèces oxydantes dans des cellules soumises à un stress oxydatif. Les propriétés antioxydantes décrites précédemment sont également efficaces pour induire une protection antiradicalaire dans des cellules en culture.

##### **Mesure de la peroxydation lipidique :**

L'effet protecteur des composés sur la peroxydation lipidique sur des cultures de cellules (modèles cellulaires cités précédemment) est déterminé de la façon suivante : les différentes lignées cellulaires ainsi que les cellules en culture

primaire sont traitées comme précédemment, le surnageant des cellules est récupéré après le traitement et les cellules sont lysées et récupérées pour la détermination de la concentration protéique. La détection de la peroxydation lipidique est déterminée de la manière suivante :

5 La peroxydation lipidique est mesurée à l'aide d'acide thiobarbiturique (TBA) qui réagit avec la lipoperoxydation des aldéhydes tel que le malondialdéhyde (MDA). Après les traitements, le surnageant des cellules est collecté (900 µl) et 90 µl d'hydroxytoluène butylé y sont ajoutés (Morliere, Moysan et al. 1991). 1 ml d'une solution de TBA à 0,375% dans 0,25M HCL contenant 15% d'acide trichloroacétique est également ajouté aux milieux réactionnels. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 15 min, refroidi sur glace et la phase organique est extraite avec du butanol. L'analyse de la phase organique se fait par spectrofluorométrie ( $\lambda_{exc}=515$  nm et  $\lambda_{em}=550$  nm) à l'aide du spectrofluorimètre Shimazu 1501 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japon). Les TBARS sont exprimés en équivalents MDA en utilisant un standard le tetra-ethoxypropane. Les résultats sont normalisés par rapport au contenu en protéines.

La diminution de la peroxydation lipidique observée dans les cellules traitées avec les composés selon l'invention confirme les résultats obtenus précédemment.

Les composés selon l'invention présentent avantageusement des propriétés antioxydantes intrinsèques qui permettent de ralentir et/ou d'inhiber les effets d'un stress oxydatif. Les inventeurs montrent également que les composés selon l'invention sont capables d'induire l'expression des gènes d'enzymes antioxydants. Ces caractéristiques particulières des composés selon l'invention permettent aux cellules de lutter plus efficacement contre le stress oxydatif et donc d'être protégées vis à vis des dommages induits par les radicaux libres.

#### **Exemple 4 : Evaluation de l'activation des PPARs *in vitro* par les composés selon l'invention**

30 Les composés selon l'invention testés sont les composés possédant une fonction acide carboxylique et dont la préparation est décrite dans les exemples décrits ci-dessus.

Les récepteurs nucléaires membres de la sous-famille des PPARs qui sont activés par deux classes majeures de composés pharmaceutiques, les fibrates et les glitazones, abondamment utilisées en clinique humaine pour le traitement des dyslipidémies et du diabète, jouent un rôle important dans l'homéostasie lipidique et glucidique. Les données expérimentales suivantes montrent que les composés selon l'invention activent PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  et PPAR $\delta$  *in vitro*.

L'activation des PPARs est évaluée *in vitro* dans des lignées cellulaires de type épithéloïde RK13 ou COS-7 par la mesure de l'activité transcriptionnelle de chimères constituées du domaine de liaison à l'ADN du facteur de transcription Gal4 de levure et du domaine de liaison du ligand des différents PPARs. Ces derniers résultats sont ensuite confirmés dans des lignées cellulaires selon les protocoles suivants :

L'exemple est donné pour les cellules RK13 et les cellules COS-7.

#### **Protocoles de culture**

Les cellules RK13 proviennent de l'ECACC (Porton Down, UK), les cellules COS-7 proviennent de l'ATCC (American Type Culture Collection) et sont cultivées dans du milieu DMEM supplémenté de 10% vol/vol de sérum de veau fœtal, 100 U/ml pénicilline (Gibco, Paisley, UK) et de 2 mM L-Glutamine (Gibco, Paisley, UK). Le milieu de culture est changé tous les deux jours. Les cellules sont conservées à 37°C dans une atmosphère humide contenant 5% de CO<sub>2</sub> et 95% d'air.

#### **Description des plasmides utilisés en transfection**

Les plasmides pG5TkpGL3, pRL-CMV, pGal4-hPPAR $\alpha$ , pGal4-hPPAR $\gamma$ , pGal4-hPPAR $\delta$  et pGal4- $\phi$  ont été décrits par Raspe, Madsen et al. (1999). Les constructions pGal4-mPPAR $\alpha$ , pGal4-hPPAR $\gamma$  et pGal4-hPPAR $\delta$  ont été obtenues par clonage dans le vecteur pGal4- $\phi$  de fragments d'ADN amplifiés par PCR correspondants aux domaines DEF des récepteurs nucléaires PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  et PPAR $\delta$  humains.



## Transfection

Les cellules RK13 sontensemencées dans des boîtes de culture de 24 puits à raison de  $5 \times 10^4$  cellules/puits, les cellules COS-7 dans des plaques de 96 puits à raison de  $5 \times 10^4$  cellules/puits et sont transfectées pendant 2 heures avec le plasmide rapporteur pG5TkpGL3 (50 ng/puits), les vecteurs d'expression pGal4- $\phi$ , pGal4-mPPAR $\alpha$ , pGal4-hPPAR $\alpha$ , pGal4-hPPAR $\gamma$ , pGal4-hPPAR $\delta$  (100 ng/puits) et le vecteur de contrôle de l'efficacité de transfection pRL-CMV (1 ng/puits) suivant le protocole décrit précédemment (Raspe, Madsen et al. 1999) puis incubées pendant 36 heures avec les composés testés. A l'issue de l'expérience, les cellules sont lysées (Gibco, Paisley, UK) et les activités luciférase sont déterminées à l'aide du kit de dosage Dual-Luciferase<sup>TM</sup> Reporter Assay System (Promega, Madison, WI, USA) pour les cellules RK13 et Steady Glow Luciferase (Promega) pour les cellules COS-7 selon la notice du fournisseur comme décrit précédemment. Le contenu en protéines des extraits cellulaires est ensuite évalué à l'aide du kit de dosage Bio-Rad Protein Assay (Bio-Rad, München, Allemagne) selon la notice du fournisseur.

Les inventeurs mettent en évidence une augmentation de l'activité luciférase dans les cellules traitées avec les composés selon l'invention et transfectées avec le plasmide pGal4-hPPAR $\alpha$ . Cette induction de l'activité luciférase indique que les composés selon l'invention, sont des activateurs de PPAR $\alpha$ . Des exemples de résultats sont donnés sur les figures 9a, 10a, 11a, 12a, 13a, 14a, 15a, 16a, 17a et 18a où les propriétés activatrices PPAR $\alpha$  des composés selon l'invention sont illustrées.

Les inventeurs mettent en évidence une augmentation de l'activité luciférase dans les cellules traitées avec les composés selon l'invention et transfectées avec le plasmide pGal4-hPPAR $\gamma$ . Cette induction de l'activité luciférase indique que les composés selon l'invention sont des activateurs de PPAR $\gamma$ .

Des exemples de résultats sont représentés par la figure 9b, 10b, 11b, 12b, 14b, 15b et 18b où les propriétés activatrices PPAR $\gamma$  des composés sont illustrées.

Les inventeurs mettent en évidence une augmentation de l'activité luciférase dans les cellules traitées avec les composés selon l'invention et transfectées avec le

plasmide pGal4-hPPAR $\delta$ . Cette induction de l'activité luciférase indique que les composés selon l'invention sont des activateurs de PPAR $\delta$ .

Des exemples de résultats sont représentés par la figure 11c, 13b, 14c et 15c où les propriétés activatrices PPAR $\delta$  des composés sont illustrées.

5

**Exemple 5 : évaluation des propriétés anti-inflammatoires des composés selon l'invention**

La réponse inflammatoire apparaît dans de nombreux désordres neurologiques, comme les scléroses multiples, les maladie d'Alzheimer et de Parkinson, les ischémies cérébrales et les accidents traumatiques du cerveau. De plus, l'inflammation est l'un des facteurs importants de la neurodégénérescence. Lors d'accidents cérébraux, une des premières réactions des cellules de la glie est de libérer des cytokines et des radicaux libres. La conséquence de cette libération de cytokines et de radicaux libres est une réponse inflammatoire au niveau cérébral qui peut mener à la mort des neurones (Rothwell, 1997).

15

Les lignées cellulaires et les cellules primaires sont cultivées comme décrit précédemment.

20

Le LPS (LipoPolySaccharide), endotoxine bactérienne (*Escherichia coli* 0111:B4) (Sigma, France), est reconstitué dans de l'eau distillée et conservée à 4°C. les cellules sont traitées avec une concentration de LPS de 1  $\mu$ g/ml pendant 24 heures. Pour éviter toutes interférences avec d'autres facteurs le milieu de culture des cellules est totalement changé.

Le TNF- $\alpha$  est un facteur important de la réponse inflammatoire à un stress (oxydant par exemple). Pour évaluer la sécrétion de TNF- $\alpha$  en réponse à une stimulation par des doses croissantes de LPS, le milieu de culture des cellules stimulées est prélevé et la quantité de TNF- $\alpha$  est évaluée avec un kit ELISA-TNF- $\alpha$  (Immunotech, France). Les échantillons sont dilués 50 fois afin d'être en adéquation avec la gamme étalon (Chang, Hudson *et al.* 2000).

25

La propriété anti-inflammatoire des composés est caractérisée de la manière suivante : le milieu de culture des cellules est totalement changé et les cellules sont incubées avec les composés à tester pendant 2 heures. Après cette incubation, du LPS est rajouté au milieu de culture à une concentration finale de 1

µg/ml. Après 24 heures d'incubation, le surnageant de cellules est récupéré et stocké à -80°C lorsqu'il n'est pas traité directement. Les cellules sont lysées et la quantité de protéines est quantifiée, à l'aide du kit de dosage Bio-Rad Protein Assay (Bio-Rad, München, Allemagne) selon la notice du fournisseur.

5 La mesure de la diminution de sécrétion de TNF- $\alpha$  favorisée par le traitement avec les composés testés est exprimée en pg/ml/µg de protéine et rapportée en pourcentage par rapport au témoin. Ces résultats montrent que les composés selon l'invention possèdent des propriétés anti-inflammatoires.

#### 10 **Exemple 6 : Evaluation des effets sur le métabolisme lipidique *in vivo***

Les composés selon l'invention testés sont les composés dont la préparation est décrite dans les exemples décrits ci-dessus.

15 Les fibrates, abondamment utilisés en clinique humaine pour le traitement des dyslipidémies impliquées dans le développement de l'athérosclérose, une des principales causes de mortalité et de morbidité dans les sociétés occidentales, sont de puissants activateurs du récepteur nucléaire PPAR $\alpha$ . Celui-ci régule l'expression de gènes impliqués dans le transport (apolipoprotéines telles que Apo AI, Apo AII et Apo CIII, transporteurs membranaires tel que FAT) ou le

20 catabolisme des lipides (ACO, CPT-I ou CPT-II). Un traitement par les activateurs de PPAR $\alpha$  se traduit donc, chez l'homme et le rongeur, par une diminution des taux circulants de cholestérol et de triglycérides.

25 Les protocoles suivants permettent de mettre en évidence une baisse du taux de triglycérides et du taux de cholestérol circulant, ainsi que l'intérêt des composés selon l'invention dans le cadre de la prévention et/ou du traitement des maladies cardio-vasculaires.

#### **Traitement des animaux**

30 Des souris transgéniques Apo E2/E2 sont maintenues sous un cycle lumière/obscurité de 12/12 heures à une température constante de 20  $\pm$  3°C. Après une acclimatation d'une semaine, les souris sont pesées et rassemblées

par groupes de 6 animaux sélectionnés de telle sorte que la distribution de leur poids corporel soit uniforme. Les composés testés sont suspendus dans la carboxyméthylcellulose et administrés par gavage intra-gastrique, à raison d'une fois par jour pendant 7 jours, aux doses indiquées. Les animaux ont un accès libre à l'eau et à la nourriture. A l'issue de l'expérience les animaux sont pesés et sacrifiés sous anesthésie. Le sang est collecté sur EDTA. Le plasma est préparé par centrifugation à 3000 tours/minutes pendant 20 minutes. Des échantillons de foie sont prélevés et conservés congelés dans de l'azote liquide pour analyse ultérieure.

#### Mesure des lipides et apolipoprotéines sériques

Les concentrations sériques des lipides (cholestérol total et cholestérol libre, triglycérides et phospholipides) sont mesurées par dosage colorimétrique (Boehringer, Mannheim, Allemagne) selon les indications du fournisseur. Les concentrations sériques des apolipoprotéines AI, AII et CIII sont mesurées selon les méthodes décrites précédemment (Raspé *et al.* 1999, Asset G *et al.*, Lipids, 1999).

Un exemple de résultats est donné sur les figures 19a, 19b, 19c et 19d où l'activité du composé 2 sur le métabolisme des triglycérides et du cholestérol est illustrée.

Un exemple de résultats est donné sur les figures 20a, 20b, 20c et 20d où l'activité des composés 13, 33 et 39 sur le métabolisme des triglycérides et du cholestérol est illustrée.

#### **Analyse des ARNs**

L'ARN total a été isolé des fragments de foie par extraction à l'aide du mélange thiocyanate de guanidine/phénol acide/chloroforme suivant le protocole décrit précédemment (Raspé *et al.* 1999). Les ARN messagers ont été quantifiés par RT-PCR quantitative à l'aide du kit Light Cycler Fast Start DNA Master Sybr Green I kit (Hoffman-La Roche, Basel, Suisse) sur un appareil Light Cycler System (Hoffman-La Roche, Basel, Suisse). Des paires d'amorces spécifiques des gènes ACO, Apo CIII et Apo AII ont été utilisées comme sondes. Des paires d'amorces spécifiques des gènes 36B4,  $\beta$ -actine et cyclophiline ont été utilisées comme

sondes témoin. Alternativement, l'ARN total a été analysé par Northern Blot ou Dot Blot suivant le protocole décrit précédemment (Raspé *et al.*, 1999).

**Exemple 7 : Evaluation des effets neuro-protecteurs des composés selon l'invention dans un modèle d'ischémie-reperfusion cérébral**

**Modèle Prophylactique**

**1/ Traitements des animaux**

**1.1 Animaux et administration des composés**

Des souris C57 black/6 (sauvages) sont utilisées pour cette expérience.

Les animaux sont maintenus sous un cycle lumière/obscurité de 12/12 heures à une température de 20 +/- 3°C. Les animaux ont un accès libre à l'eau et à la nourriture. La prise de nourriture et la prise de poids sont enregistrées.

Les animaux sont traités par gavage avec les composés selon l'invention ou le véhicule (carboxycellulose 0,5% ), pendant 14 jours avant l'induction de l'ischémie de l'artère moyenne cérébrale.

**1.2 Induction d'une ischémie-reperfusion par occlusion intraluminale de l'artère moyenne cérébrale :**

Les animaux sont anesthésiés à l'aide d'une injection intra-péritonéale de 300 mg/kg d'hydrate de chloral. Une sonde rectale est mise en place et la température du corps est maintenue à 37 +/- 0,5°C. La pression artérielle est mesurée au cours de toute l'expérience.

Sous un microscope chirurgical, la carotide droite est mise à jour à l'aide d'une incision cervicale médiale. L'artère ptérygopalatine a été ligaturée à son origine et une artériotomie est réalisée dans l'artère carotide externe afin d'y glisser un mono-filament de nylon. Ce filament est alors doucement avancé dans l'artère carotide commune puis dans l'artère carotide interne afin d'obturer l'origine de l'artère cérébrale moyenne. Après 1 heure, le filament est retiré pour permettre la reperfusion.

**2/ Mesure du volume de l'infarctus cérébral :**

24 heures après la reperfusion, les animaux préalablement traités ou non traités avec les composés sont tués par une overdose de pentobarbital.

Les cerveaux sont rapidement congelés et sectionnés. Les sections sont colorées au violet Cresyl. Les zones non colorées des sections cérébrales ont été considérées comme lésées par l'infarctus. Les aires ont été mesurées et les volumes de l'infarctus et des deux hémisphères ont été calculés par la formule suivante (Volume de l'infarctus corrigé = Volume de l'infarctus - (volume de l'hémisphère droit - volume de l'hémisphère gauche)) pour compenser l'œdème cérébral.

L'analyse des coupes de cerveaux d'animaux traités révèle une nette diminution du volume de l'infarctus par rapport aux animaux non traités. Lorsque les composés selon l'invention sont administrés aux animaux avant l'ischémie (effet prophylactique), ils sont capables d'induire une neuroprotection.

### **3/ Mesure de l'activité des enzymes anti-oxydantes :**

Les cerveaux des souris sont congelés, écrasés et réduits en poudres puis re-suspendus dans une solution saline. Les différentes activités enzymatiques sont ensuite mesurées comme décrits par les auteurs suivants : superoxyde dismutase (Flohe and Otting 1984); glutathion peroxidase (Paglia and Valentine 1967); glutathion reductase (Spoonner, Delides et al. 1981); glutathion-S-transferase (Habig and Jakoby 1981); catalase (Aebi 1984).

Les différentes activités enzymatiques mentionnées ci-dessus sont augmentées dans les préparations de cerveaux des animaux traités avec les composés selon l'invention.

### **Modèle curatif ou traitement de la phase aiguë**

#### **1/ Induction d'une ischémie-reperfusion par occlusion intraluminale de l'artère moyenne cérébrale.**

Des animaux tels que décrits précédemment sont utilisés pour cette expérience.

Les animaux sont anesthésiés à l'aide d'une injection intra-péritonéale de 300 mg/kg d'hydrate de chloral. Une sonde rectale est mise en place et la température du corps est maintenue à 37 +/- 0,5°C. La pression artérielle est mesurée au cours de toute l'expérience.

Sous un microscope chirurgical, la carotide droite est mise à jour à l'aide d'une incision cervicale médiale. L'artère ptérygopalatine a été ligaturée à son origine et une artériotomie est réalisée dans l'artère carotide externe afin d'y glisser un mono-filament de nylon. Ce filament est ensuite doucement avancé dans l'artère carotide commune puis dans l'artère carotide interne afin d'obturer l'origine de l'artère cérébrale moyenne. Après 1 heure, le filament est retiré pour permettre la reperfusion.

## **2/ Traitement des animaux :**

Les animaux ayant subi une ischémie-reperfusion préalable sont traités par les composés selon l'invention pendant 24 ou 72 heures par voie orale (gavage), 2 fois par jour.

## **3/ Mesure du volume de l'infarctus cérébral :**

24 ou 72 heures après la reperfusion, les animaux préalablement traités ou non traités avec les composés sont tués par une overdose de pentobarbital.

Les cerveaux sont rapidement congelés et sectionnés. Les sections sont colorées au violet Cresyl. Les zones non colorées des sections cérébrales ont été considérées comme lésées par l'infarctus. Les aires ont été mesurées et le volume de l'infarctus et des deux hémisphères ont été calculés par la formule suivante (Volume de l'infarctus corrigé = Volume de l'infarctus - (volume de l'hémisphère droit - volume de l'hémisphère gauche)) pour compenser l'œdème cérébral.

Dans les cas d'un traitement curatif (traitement de la phase aiguë), les animaux traités avec les composés selon l'invention ont des dommages au niveau cérébral réduit par rapport aux animaux non traités. En effet, le volume de l'infarctus est diminué lorsque les composés selon l'invention sont administrés une ou plusieurs fois après l'ischémie-reperfusion.

## **Exemple 8 : Evaluation des effets protecteurs des composés selon l'invention dans un modèle animal d'athérosclérose**

Les composés selon l'invention, de part leurs propriétés PPAR activatrices et antioxydantes, ont une action bénéfique sur la progression de la plaque athéromateuse.

## 5 **1/Traitement des animaux**

Les souris transgéniques Apo E2/E2 femelles âgées d'environ 2 mois sont maintenues sous un cycle lumière/obscurité de 12/12 heures à une température constante de  $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$  pendant la période d'acclimatation et toute la durée de l'expérimentation.

10 Après la période d'acclimatation d'une semaine, les souris sont pesées et rassemblées par groupes de 8 animaux sélectionnés de sorte que la distribution de leur poids corporel soit uniforme.

Les animaux ont un accès libre à l'eau et à la nourriture, ils sont soumis à un régime alimentaire de type western contenant 21% de graisse et 0,15% de cholestérol pendant une période de deux semaines avant traitement.

15 A l'issue de cette période, les composés à tester sont introduits dans la nourriture aux doses indiquées. Le traitement dure 6 semaines.

Les animaux sont pesés et sacrifiés sous anesthésie, par dislocation cervicale.

- 20     ▪ Le cœur est perfusé *in situ* puis préparé en vue de l'analyse histologique, une aiguille est introduite dans le ventricule droit et l'aorte est sectionnée dans sa partie abdominale
- 25     ▪ Des échantillons de sang sont prélevés avant le début de l'expérience, chaque semaine puis à l'issue de l'expérience. Le sang est collecté sur EDTA. Le plasma est préparé par centrifugation à 3000 tours/minutes pendant 20 minutes (mesures des taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides).

## **2/Préparation des coupes en vue de l'analyse histologique**

30 Une solution Krebs Ringer est introduite pendant 10 minutes. Les tissus sont fixés avec du PAF 4% dans une solution 10mM de PBS à  $-4^{\circ}\text{C}$  pendant une nuit. Les échantillons sont ensuite lavés avec une solution 100mM de PBS. Les cœurs sont placés dans une solution 30% de sucrose-Tris pendant une journée puis immergés dans de l'OCT (tissue Teck) sous vide pendant 30 minutes puis dans un



moule contenant de l'OCT, immergés dans de l'isopentane et refroidi avec de l'azote liquide. Les échantillons sont conservés à  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Des cryosections de  $10\mu\text{m}$  d'épaisseur sont réalisées à partir de l'arc aortique jusqu'à disparition des valves. Elles sont collectées sur des lames recouvertes de gélatine.

### **3/Analyse histologique**

Les lames sont colorées avec une solution d'huile rouge et de l'hématoxyline de façon à différencier la partie médiane de l'intima. Les différents paramètres morphogéniques sont déterminés à l'aide d'un microscope Olympus et d'une caméra couleur couplée au système d'analyse d'images Analysis. La quantification des surfaces lésées est réalisée de façon manuelle à l'aide d'une tablette graphique couplée au même système informatique.

La surface globale des lésions athéromateuses est exprimée en  $\mu\text{M}^2$ , elle est comparée au groupe témoin. Les composés selon l'invention testés permettent une diminution significative de la surface des lésions traduisant une réduction de la progression des lésions.

### **Exemple 9 : effets *in vitro* des composés selon l'invention sur la différenciation et la maturation des cellules dendritiques**

Le composé 39 est testé sur la différenciation des cellules dendritiques issues de monocytes (par suivi de l'acquisition du phénotype des cellules dendritiques).

Pour ces expériences, les échantillons de sang proviennent de donneurs volontaires (Etablissement Français du Sang) et les monocytes sont isolés à l'aide d'un protocole standard utilisant des billes magnétiques conjuguées aux anti-CD14 (Miltenyi Biotec). On induit ensuite la différenciation des monocytes ainsi isolés en les incubant 6 jours dans un milieu de culture contenant un mélange de cytokines GM-CSF et IL-4 ( $20\text{ ng/ml}$  pour chacune des cytokines).

Le composé 39 est ajouté à  $t=0$ . L'acquisition du phénotype des cellules dendritiques est ensuite étudiée au travers de l'expression du marqueur CD1a à la surface cellulaire. Les inventeurs ont ainsi montré que le composé 39 interfère de

manière importante avec la différenciation des cellules dendritiques en supprimant presque totalement l'expression de CD1a à la surface des cellules (Figure 21). L'expression de la molécule de costimulation CD80 est aussi réduite, à un moindre niveau, tandis que l'expression de CD86 est légèrement augmentée (données non présentées). Des résultats similaires sont obtenus en testant les composés 13 et 31 de l'invention. Ces résultats suggèrent que les composés selon l'invention interfèrent avec la différenciation des cellules dendritiques et stimulent les cellules dendritiques vers l'acquisition d'un phénotype atypique.

Les effets de ces composés sont ensuite étudiés sur la maturation des cellules dendritiques induites par le LPS (LipoPolySaccharide). Pour ces expériences, les cellules dendritiques dérivées des monocytes, obtenues à j=6 de la différenciation, sont pré-traitées avec les composés selon l'invention pendant 4 heures puis stimulées avec le LPS pendant 16 heures. Il a été ainsi montré que les composés interfèrent de manière importante avec la transcription induite par le LPS du récepteur CCR7 et de son ligand ELC (Figure 22). La figure 22 montre, de plus, que la sécrétion induite par le LPS de la cytokine de l'inflammation TNFalpha est aussi réduite de manière importante.

La réduction de l'expression de ELC et de CCR7, gènes clés de la motilité des cellules dendritiques, suggèrent que les composés selon l'invention inhibent la migration des cellules dendritiques jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires et ainsi interfèrent avec l'initiation de la réponse immunitaire déclenchée par ces cellules.

Les inventeurs ont ainsi montré que les cellules dendritiques dérivées des monocytes traitées avec le composé 31 présentent une capacité réduite à induire la prolifération des cellules T CD4+ naïves, par une Réaction Mixte Lymphocytaire (MLR) (Figure 23). Pour cette expérience, des quantités croissantes de cellules dendritiques matures (traitées ou non avec le composé) sont incubées avec une quantité fixe de cellules T CD4+ naïves dérivées d'un autre donneur. Après une incubation de 5 jours, la BrdU (BromodeoxyUridine) est ajoutée pour 24 heures et son incorporation dans les cellules T est mesurée par ELISA avec des anticorps anti-BrdU couplés à des molécules chemiluminescentes.

**Exemple 10 : effets in vivo des composés selon l'invention dans un modèle d'asthme allergique induite par l'ovalbumine (OVA) chez la souris**

Les effets des composés selon l'invention sont ensuite étudiés dans le cadre d'analyses *in vivo* utilisant un modèle d'asthme allergique induite par l'ovalbumine (OVA) chez la souris.

Pour ces expériences, les souris sont sensibilisées par des injections intrapéritonéales d'ovalbumine en présence d'hydroxydes d'aluminium, à  $j = 0$  et  $j = 10$  de l'expérience. De  $J = 18$  à  $j = 22$ , les souris reçoivent quotidiennement 50 mg/kg à 200 mg/kg des composés selon l'invention par gavage. 3 administrations consécutives d'ovalbumine en aérosols sont effectuées à  $j = 20, 21$  et  $22$ . Le composé est administré environ 1 heure avant chaque pulvérisation. Les souris sont ensuite sacrifiées à  $j = 24$  et le liquide de lavage broncho-alvéolaire (BAL) est collecté pour la détermination de la cellularité (macrophages, éosinophiles, lymphocytes, neutrophiles) et pour la mesure des cytokines IL-5, IL-13, IL-4.

Les résultats obtenus montrent que les composés de la présente invention interfèrent avec la différenciation et la maturation des cellules dendritiques et inhibent la migration de ces cellules vers les organes lymphoïdes secondaires. De plus, les composés présentent une capacité réduite à induire la prolifération des cellules T CD4<sup>+</sup> naïves. Les composés selon l'invention interfèrent donc avec l'initiation de la réponse immunitaire et représentent donc un outil thérapeutique avantageux pour le traitement de l'asthme.

## BIBLIOGRAPHIE

Aebi, H. (1984). "Catalase in vitro." Methods Enzymol **105**: 121-6.

5     Angeli V, Hammad H, Staels B, Capron M, Lambrecht BN, Trottein F (2003)  
"Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits the migration of  
dendritic cells: consequences for the immune response" *J Immunol.* **170**(10):5295-  
301.

10    Asset G, Staels B, Wolff RL, Bauge E, Madj Z, Fruchart JC, Dallongeville J.  
(1999). "Effects of Pinus pinaster and Pinus koraiensis seed oil supplementation  
on lipoprotein metabolism in the rat." Lipids **34**(1): 39-44

15    Chang, R. C., P. Hudson, *et al.* (2000). "Influence of neurons on  
lipopolysaccharide-stimulated production of nitric oxide and tumor necrosis factor-  
alpha by cultured glia." Brain Res **853**(2): 236-44.

20    Desvergne, B. and W. Wahli (1999). "Peroxisome proliferator-activated receptors:  
nuclear control of metabolism." Endocr Rev **20**(5): 649-88.

Dirnagl, U., C. Iadecola, *et al.* (1999). "Pathobiology of ischaemic stroke: an  
integrated view." Trends Neurosci **22**(9): 391-7.

25    Farinelli, S. E., D. S. Park, *et al.* (1996). "Nitric oxide delays the death of trophic  
factor-deprived PC12 cells and sympathetic neurons by a cGMP-mediated  
mechanism." J Neurosci **16**(7): 2325-34.

Flohe, L. and F. Otting (1984). "Superoxide dismutase assays." Methods Enzymol  
**105**: 93-104.

30    Gilgun-Sherki, Y., E. Melamed, *et al.* (2001). "Oxidative stress induced-  
neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood  
brain barrier." Neuropharmacology **40**(8): 959-75.

Gosset, P., Charbonnier A.S., Delerive P., Fontaine J., Staels B., Pestel J., Tonnel A.B., Trottein F. (2001). "Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators affect the maturation of human monocyte-derived dendritic cells" *Eur J Immunol.* **10**: 2857-65.

Greene, L. A. and A. S. Tischler (1976). "Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor." *Proc Natl Acad Sci U S A* **73**(7): 2424-8.

Guerre-Millo, M., P. Gervois, et al. (2000). "Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity." *J Biol Chem* **275**(22): 16638-42.

Habig, W. H. and W. B. Jakoby (1981). "Assays for differentiation of glutathione S-transferases." *Methods Enzymol* **77**: 398-405.

Hourton, D., P. Delerive, et al. (2001). "Oxidized low-density lipoprotein and peroxisome-proliferator-activated receptor alpha down-regulate platelet-activating-factor receptor expression in human macrophages." *Biochem J* **354**(Pt 1): 225-32.

International Atherosclerosis Society "Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease" 2003.

Jurgens, G., H. F. Hoff, *et al.* (1987). "Modification of human serum low density lipoprotein by oxidation-- characterization and pathophysiological implications." *Chem Phys Lipids* **45**(2-4): 315-36.

Komuves, L. G., K. Hanley, *et al.* (2000). "Stimulation of PPARalpha promotes epidermal keratinocyte differentiation in vivo." *J Invest Dermatol* **115**(3): 353-60.

Lebeau, J., C. Furman, *et al.* (2000). "Antioxidant properties of di-tert-butylhydroxylated flavonoids." *Free Radic Biol Med* **29**(9): 900-12.

Mates, J. M., C. Perez-Gomez, *et al.* (1999). "Antioxidant enzymes and human diseases." Clin Biochem **32**(8): 595-603.

5 Morliere, P., A. Moysan, *et al.* (1991). "UVA-induced lipid peroxidation in cultured human fibroblasts." Biochim Biophys Acta **1084**(3): 261-8.

Nencioni A, Grunebach F, Zobywlaski A, Denzlinger C, Brugger W, Brossart P.,  
10 (2002) "Dendritic cell immunogenicity is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma" *J Immunol.* **169**(3):1228-35.

Paglia, D. E. and W. N. Valentine (1967). "Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase." J Lab Clin Med **70**(1): 158-69.

15 Ram VJ (2003). "Therapeutic role of peroxisome proliferator-activated receptors in obesity, diabetes and inflammation. *Prog Drug Res.* **60**: 93-132.

20 Raspe, E., L. Madsen, *et al.* (1999). "Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPARalpha activation." J Lipid Res **40**(11): 2099-110.

25 Rothwell, N. J. (1997). "Cytokines and acute neurodegeneration." Mol Psychiatry **2**(2): 120-1.

Spiegelman B. M. (1998)"PPARgamma in monocytes: less pain, any gain?" Cell., **93**(2):153-5

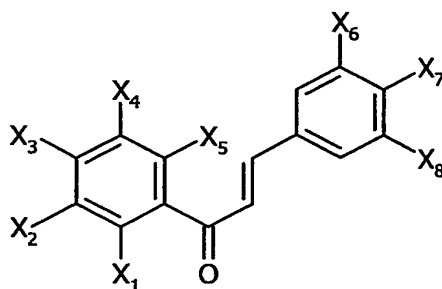
30 Spiegelman B. M. (1998) "PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. Diabetes. **47**(4):507-14. Review.

Spooner, R. J., A. Delides, *et al.* (1981). "Heat stability and kinetic properties of human serum glutathione reductase activity in various disease states." Biochem Med **26**(2): 239-48.

- 5      Staels, B. and J. Auwerx (1998). "Regulation of apo A-I gene expression by fibrates." Atherosclerosis **137 Suppl**: S19-23.

## REVENDEICATIONS

1. Composés dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués de formule générale (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

- 10  $X_7$  représente un groupement répondant à la formule suivante :  $G_7-R_7$  dans laquelle  $G_7$  est un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_7$  est une chaîne alkyle substituée par un groupement du groupe 1 ou un groupement du groupe 2,  $R_7$  peut éventuellement être également substitué par un groupement aryle,
- 15 les substituants du groupe 1 sont choisis parmi les groupements carboxy de formule :  $-COOR_a$ , les groupements carbamoyles de formule :  $-CONR_bR_c$  ou le groupement tetrazolyle,
- les substituants du groupe 2 sont choisis parmi l'acide sulfonique ( $-SO_3H$ ) et les groupements sulfonamide de formule :  $-SO_2NR_bR_c$ ,
- avec  $R_a$ ,  $R_b$  et  $R_c$ , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou
- 20 un radical alkyle substitué ou non,

les groupements  $X_i$  avec  $i = 1, 2, 3, 4$  ou  $5$ , identiques ou différents, représentent un atome d'halogène ou un groupement thionitroso ou répondent respectivement à la formule  $(G_i-R_i)_n-G'_i-R'_i$  dans laquelle :

- 25
- $n$  peut prendre les valeurs 0 ou 1
  - $G_i$  et  $G'_i$ , identiques ou différents, représentent une simple liaison, un atome d'oxygène ou un atome de soufre,



- $R_i$  et  $R'_i$ , identiques ou différents, représentent un radical alkyle, alkényle, aryle ou un hétérocycle,
- $R'_i$  peut également représenter un atome d'hydrogène,

les groupements  $X_i$  avec  $i = 6$  ou  $i = 8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'halogène ou répondent à la formule  $G'_i-R'_i$ ,  $G'_i$  et  $R'_i$  étant tels que définis précédemment,  $X_6$  et  $X_8$  ne représentant pas simultanément un atome d'hydrogène,

$X_i$  avec  $i = 1, 2, 3, 4, 5, 6$  ou  $8$  ne pouvant représenter un hétérocycle directement lié au cycle aromatique de la 1,3-diphényl prop-2-én-1-one,

à l'exclusion des composés de formule (I) pour lesquels simultanément :

- un des groupements  $X_1, X_2, X_3, X_4$  ou  $X_5$  est un groupement hydroxyle,
- $G_7$  est un atome d'oxygène,
- et un des groupements  $X_6$  ou  $X_8$  est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un hydroxyle ou un groupement alkyloxy,

à l'exclusion des composés de formule (I) pour lesquels simultanément :

- les groupements  $X_1, X_2$  et  $X_4$  représentent simultanément un atome d'hydrogène,
- les groupements  $X_6$  et  $X_8$  représentent  $G'_iR'_i$ ,
- le groupement  $X_5$  représente un groupement thionitroso ou un groupement  $G'_iR'_i$ ,
- le groupement  $X_3$  représente un halogène ou un groupement  $G'_iR'_i$ ,

dans lesquels  $G'_i$  représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou une simple liaison et  $R'_i$  représente un groupement alkyle saturé, linéaire, ramifié ou cyclique, halogéné ou non, ou un atome d'hydrogène.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $X_1$  et  $X_5$  sont des atomes d'hydrogène.

3. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que  $X_2$  et  $X_4$  sont des radicaux alkyle.

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $X_1$ ,  $X_3$  et  $X_4$  sont des radicaux alkyle.

5 5. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_4$  et  $X_5$  sont des atomes d'hydrogène.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que  $X_6$  et  $X_8$  sont des radicaux alkyle.

10

7. Composés selon la revendication précédente, caractérisés en ce que  $X_1$  et  $X_5$  sont des atomes d'hydrogène.

15 8. Composés selon la revendication précédente, caractérisés en ce que  $X_2$  et  $X_4$  sont des radicaux alkyle.

9. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $X_1$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_6$  et  $X_8$  sont des radicaux alkyle.

20 10. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $X_6$  et  $X_8$  sont des radicaux alkyles et  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_4$  et  $X_5$  sont des atomes d'hydrogène.

25 11. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que  $X_3$  représente un atome d'halogène ou un groupement thionitroso ou répond à la formule  $(G_i-R_i)_n-G'_i-R'_i$  telle que définie dans la revendication 1, dans laquelle  $G'_i$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre.

30 12. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'au moins un des groupements  $G_i$  ou  $G'_i$  représente un atome de soufre avec  $i$  pouvant prendre une des valeurs 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

- La 1-(4-((R,S)-5-[1,2]dithiolan-3-ylpentyl oxy)-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyl oxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Mercapto-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyl oxy-3,5-diméthyl phényl)-prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Cyclohexyléthylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyl oxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(2,5-Dihydroxy-3,4,6-triméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyl oxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(2,5-Diméthoxy-3,4,6-triméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthoxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(2,5-Dihydroxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyl oxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(2,5-Diméthoxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyl oxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Phényléthyl oxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyl oxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-(Morpholin-4-yléthyl oxy)phényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyl oxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-(Pentylthioéthyl oxy)phényl)-3-(4-tertibutyl oxycarbonyldiméthylméthyl oxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-(Pentylthioéthyl oxy)phényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyl oxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Hydroxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertibutyl oxycarbonyldiméthylméthyl oxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-ène-1-one ;
- La 1-(4-Hydroxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyl oxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-ène-1-one ;
- La 1-(4-((R,S)-5-[1,2]dithiolan-3-ylpentyl oxy)phényl)-3-(4-tertibutyl oxycarbonyldiméthyl méthyl oxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-((R,S)-5-[1,2]dithiolan-3-ylpentyl oxy)phényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyl oxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one ;

- La 1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-dibromophényl)-prop-2-ène-1-one ;
- La 1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-dibromophényl)-prop-2-ène-1-one ;
- 5 La 1-(4-Cyclohexyléthoxyphényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Cyclohexyléthoxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;
- 10 La 1-(4-Méthylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Méthylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Propyloxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- 15 La 1-(4-Propyloxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Méthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Méthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- 20 La 1-(4-Hexyloxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Hexyloxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;
- 25 La 1-(4-Cyclohexyléthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Cyclohexyléthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;
- La 1-(4-Cyclohexylthioéthoxyphényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;
- 30 La 1-(4-Cyclohexylthioéthoxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

La 1-(2,4,5-Triméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

La 1-(2,4,5-Triméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

5 La 1-(4-Cyclohexylthioéthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Cyclohexylthioéthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

10 La 1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3-fluorophényl) prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3-fluorophényl) prop-2-èn-1-one ;

La 1-(2,3,4,5,6-Pentaméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

15 La 1-(2,3,4,5,6-Pentaméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Phényloxyphényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

20 La 1-(4-Phényloxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Méthoxy-3-fluorophényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Méthoxy-3-fluorophényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

25 La 1-(4-Méthoxy-3-méthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Méthoxy-3-méthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

30 La 1-(4-Hexylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Hexylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl) prop-2-èn-1-one ;

La 1-(2,5-Diméthoxyphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

La 1-(2,5-Diméthoxyphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

5 Le chlorhydrate de 1-(3,5-Diméthyl-4-(morpholin-4-yléthoxy)phényl)-3-(4-ethyloxycarbonyl diméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one ;

La 1-(3,5-Diméthyl-4-(morpholin-4-yléthoxy)phényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one ;

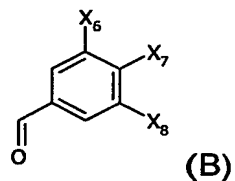
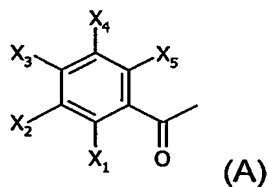
10 La 1-(4-Bromophényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-difluorophényl)-prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Bromophényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-difluorophényl)-prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Méthoxy-3-trifluorométhylphényl)-3-(4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one ;

15 La 1-(4-Méthoxy-3-trifluorométhylphényl)-3-(4-carboxydiméthylméthyloxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one.

14. Procédé de préparation de composés de formule (I) telle que définie dans l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend une mise en contact en milieu basique ou en milieu acide d'au moins un composé de formule (A) avec au moins un composé de formule (B), les formules (A) et (B) étant :



25 formules dans lesquelles X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub> et X<sub>8</sub> ont les définitions données dans l'une des revendications précédentes, X<sub>7</sub> pouvant également représenter un groupement hydroxyle ou thiol.

15. Composés intermédiaires, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

La 1-(4-(Pentylthioéthoxy)phényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-((R,S)-5-[1,2]dithiolan-3-ylpentoxy)phényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl) -prop-2-èn-1-one ;

5 La 1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-hydroxy-3,5-dibromophényl)prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-(Cyclohexyléthoxy)phényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Méthylthio-3,5-diméthylphénylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

10 La 1-(4-Méthoxy-3,5-diméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-(Cyclohexyléthoxy)-3,5-diméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

15 La 1-(4-(Cyclohexylthioéthoxy)phényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

La 1-(2,4,5-Triméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-(Cyclohexylthioéthoxy)-3,5-diméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Méthylthiophényl)-3-(4-hydroxy-3-fluorophényl)prop-2-èn-1-one ;

20 La 1-(2,3,4,5,6-Pentaméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Phénoxyphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Méthoxy-3-fluorophényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

25 La 1-(4-Méthoxy-3-méthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Hexylthio-3,5-diméthylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

La 1-(2,5-Diméthoxyphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)prop-2-èn-1-one ;

30 La 1-(4-Bromophényl)-3-(4-hydroxy-3,5-difluorophényl)-prop-2-èn-1-one ;

La 1-(4-Méthoxy-3-trifluorométhylphényl)-3-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)-prop-2-èn-1-one.

16. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 13, à titre de médicaments.

5 17. Composition pharmaceutique ou cosmétique comprenant, dans un support acceptable sur le plan pharmaceutique ou cosmétique, au moins un composé de formule générale (I) tel que défini dans l'une des revendications 1 à 13, éventuellement en association avec un autre actif thérapeutique et/ou cosmétique.

10 18. Composition pharmaceutique ou cosmétique, selon la revendication 17, destinée au traitement des maladies cardiovasculaires, des dyslipidémies, des pathologies associées au syndrome X, du diabète, de l'obésité, de l'hypertension, des maladies inflammatoires, des maladies dermatologiques (psoriasis, dermatites atopiques, acné..), de l'asthme, des désordres liés au stress oxydatif ou au traitement du vieillissement en général, en particulier du vieillissement cutané.



1/24

## Cinétique d'oxydation des LDL(en présence de cuivre)

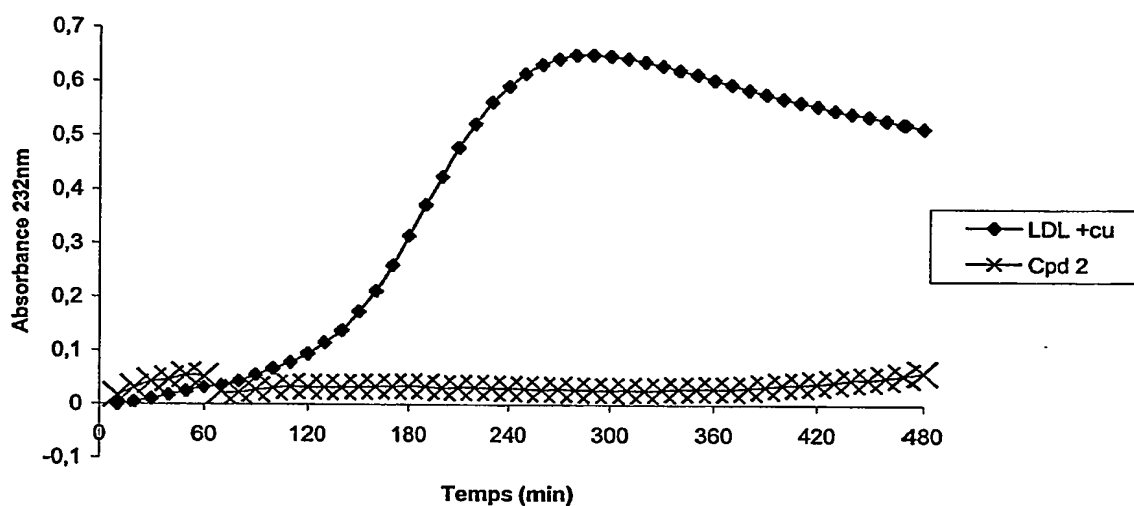


Figure 1a

## Vitesse d'oxydation des LDL

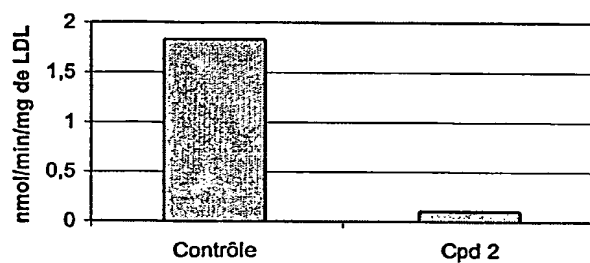


Figure 1b

## Quantité de diènes formés

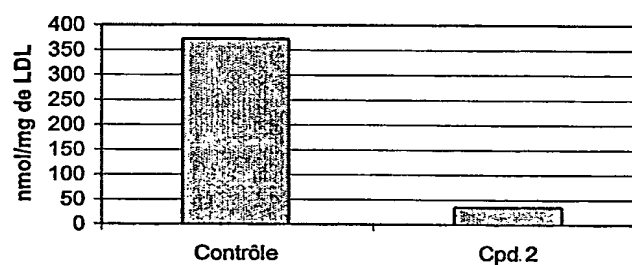


Figure 1c

2/24

## Cinétique d'oxydation des LDL (en présence de cuivre)

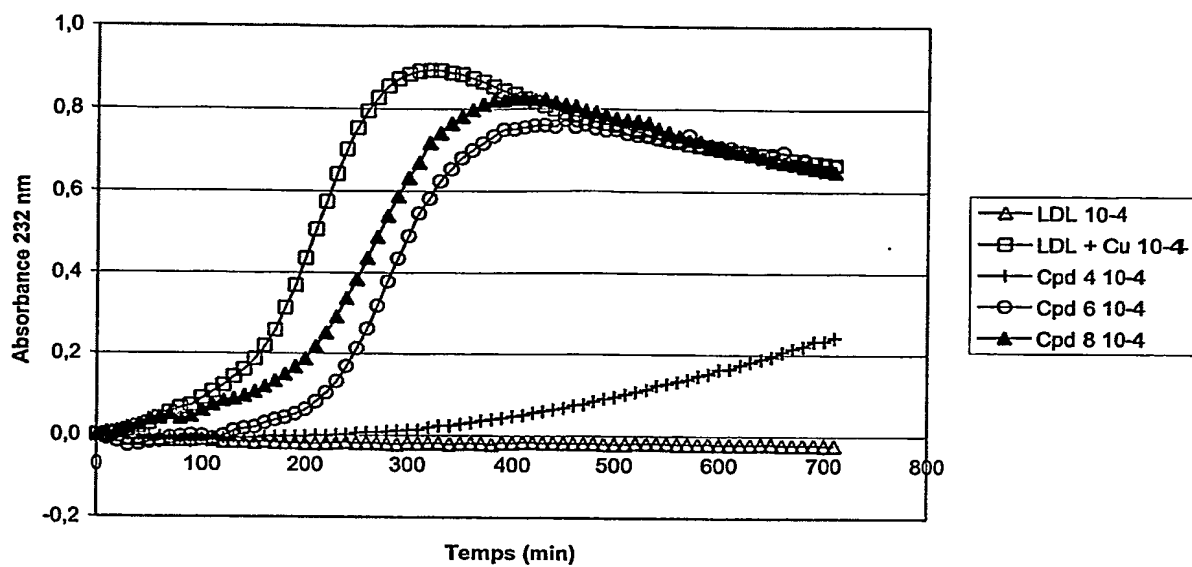


Figure 2a

## Vitesse d'oxydation des LDL

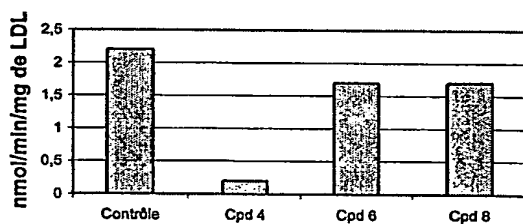


Figure 2b

## Quantité de diènes formés

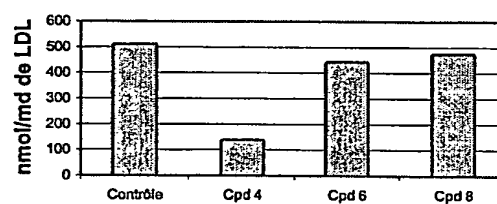


Figure 2c

3/24

## Cinétique d'oxydation des LDL (en présence de cuivre)

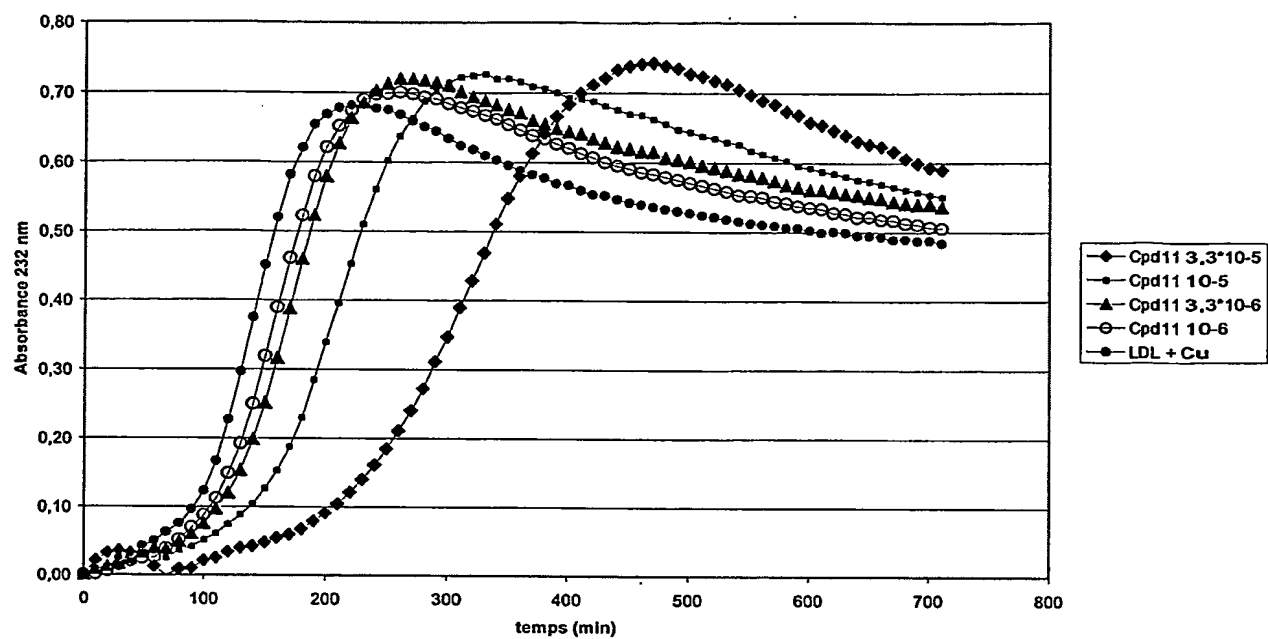


Figure 3a

4/24

## Cinétique d'oxydation des LDL (en présence de cuivre)

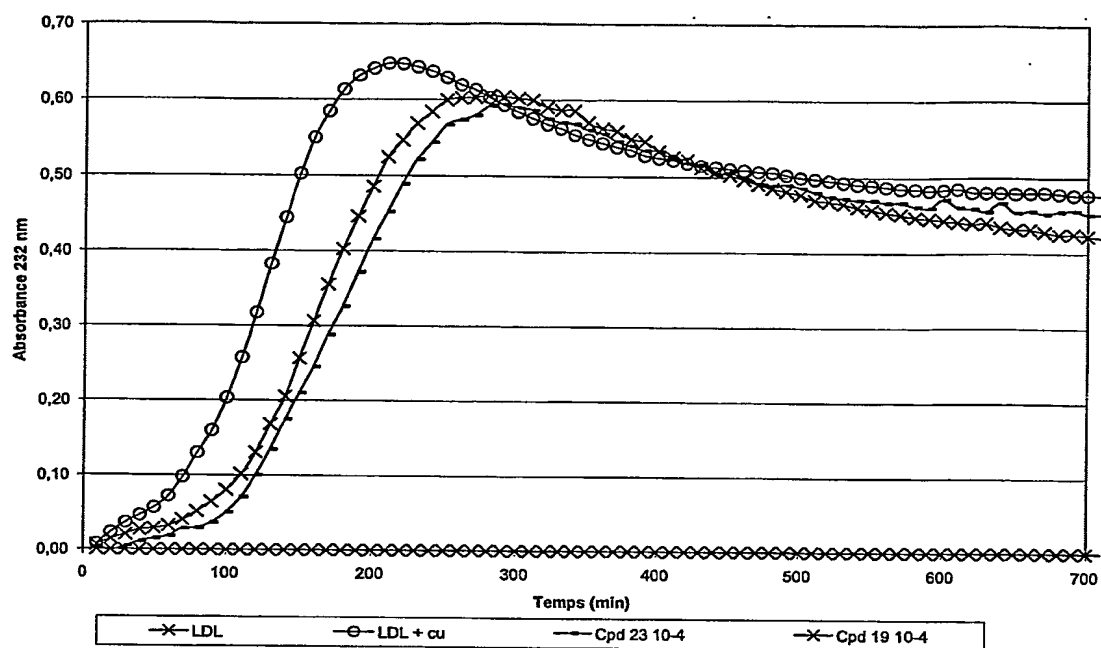


Figure 4a

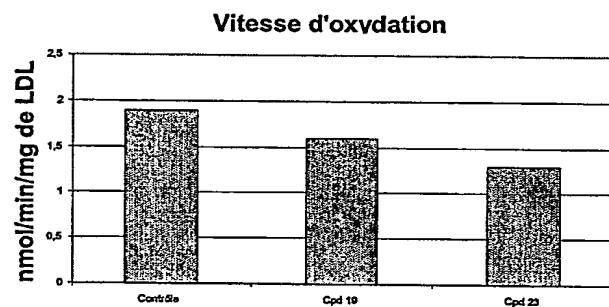


Figure 4b

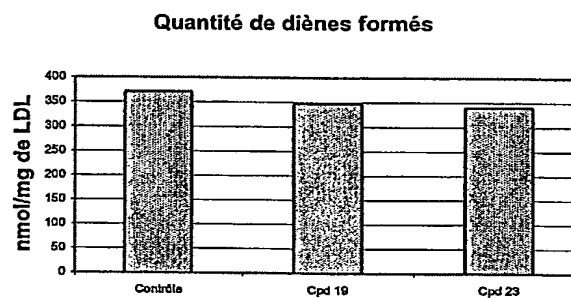


Figure 4c

5/24

Cinétique d'oxydation des LDL (en présence de cuivre)

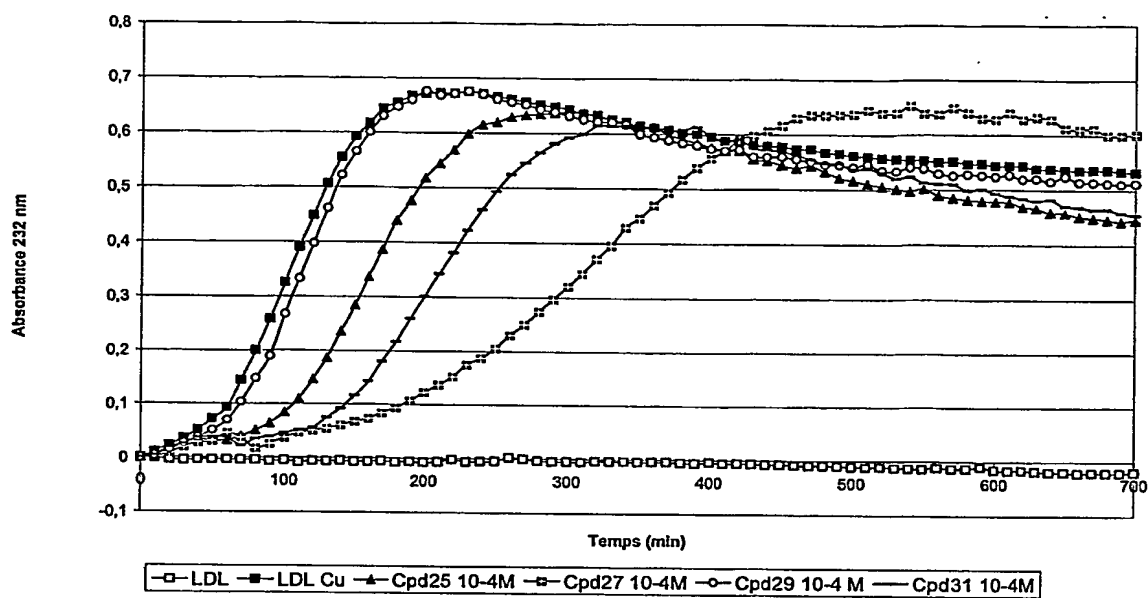


Figure 5a

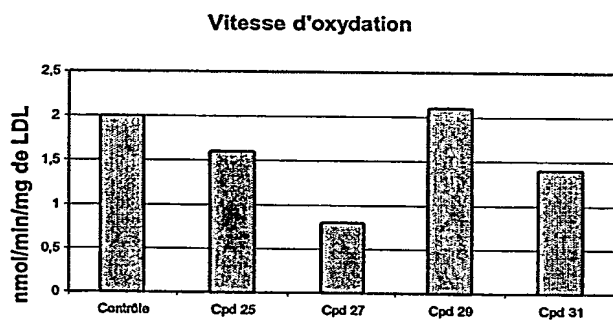


Figure 5b

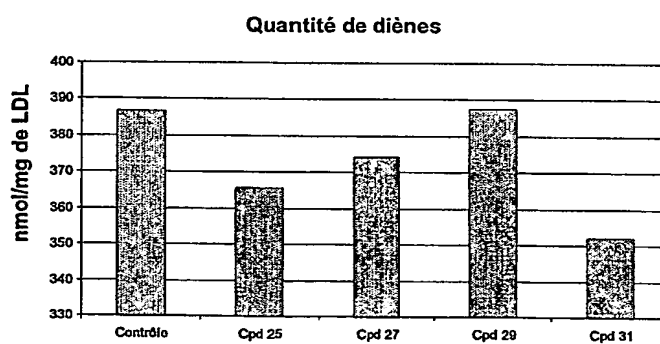


Figure 5c

6/24

## Cinétique d'oxydation des LDL

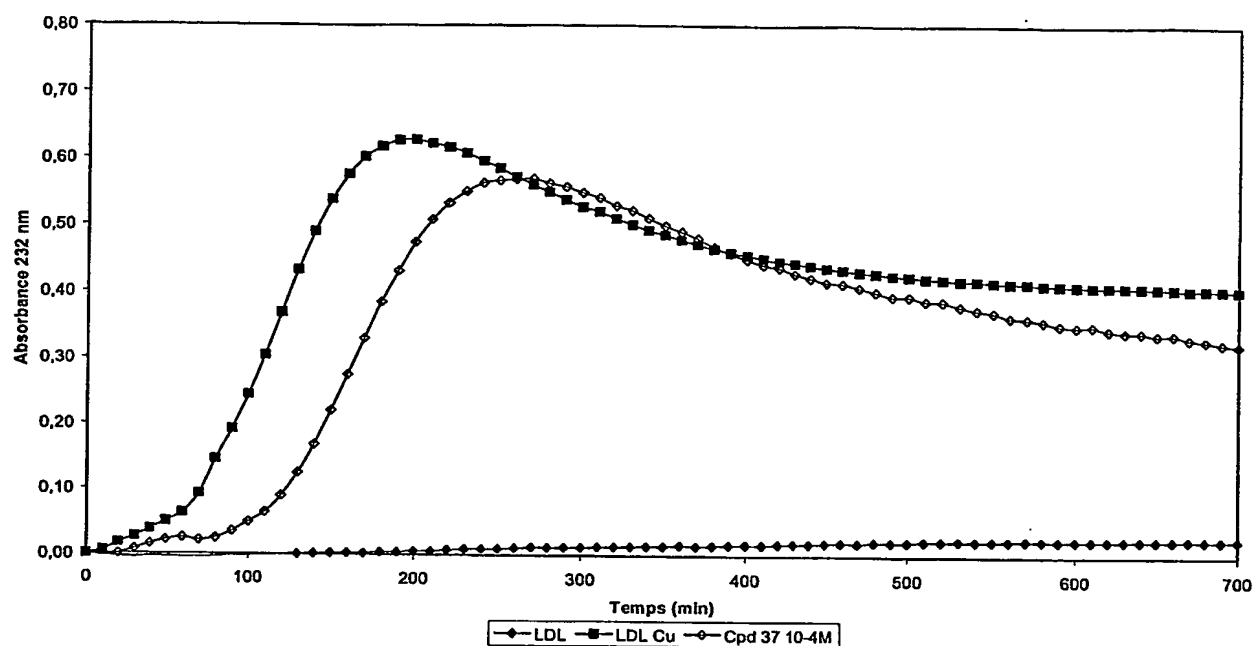


Figure 6a

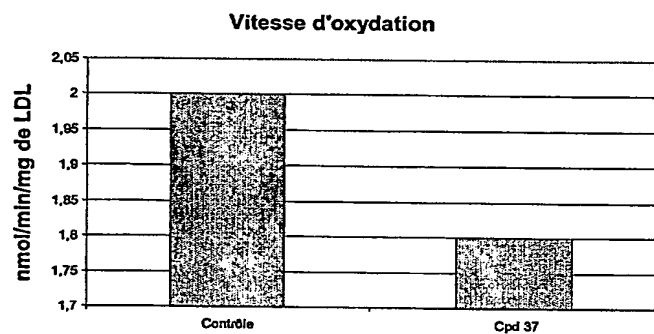


Figure 6b

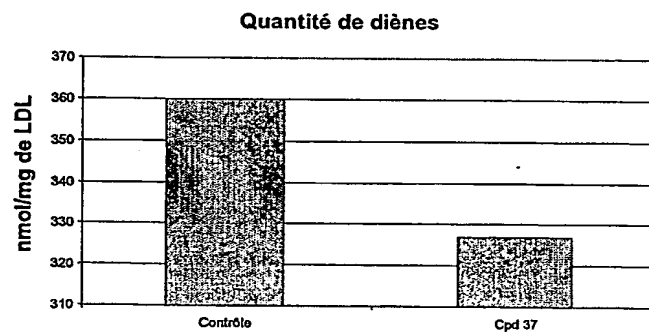


Figure 6c

7/24

## Cinétique d'oxydation des LDL (en présence de cuivre)

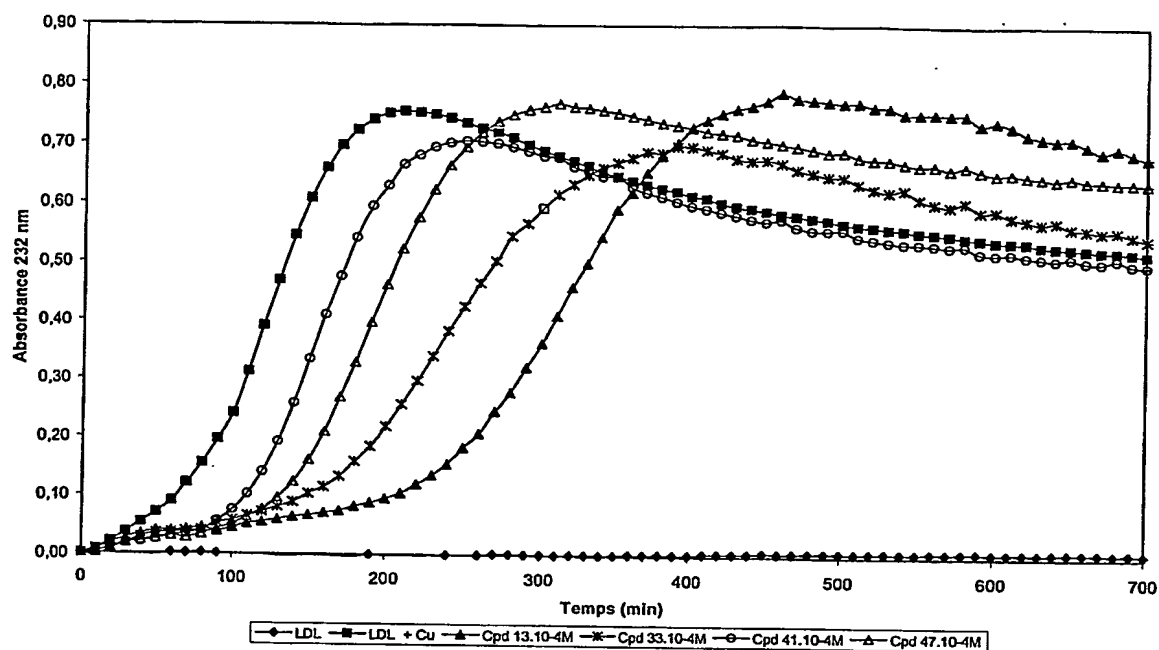


Figure 7a

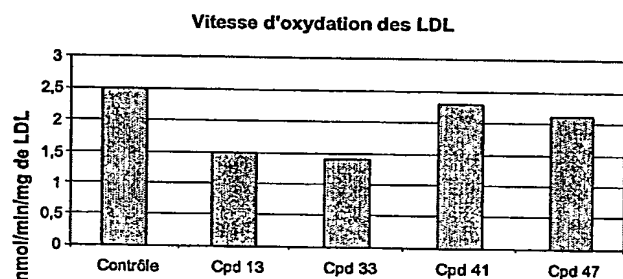


Figure 7b

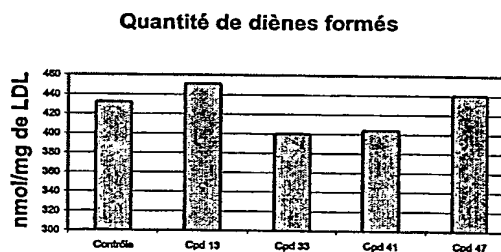


Figure 7c

8/24

## Cinétique d'oxydation des LDL (en présence de cuivre)

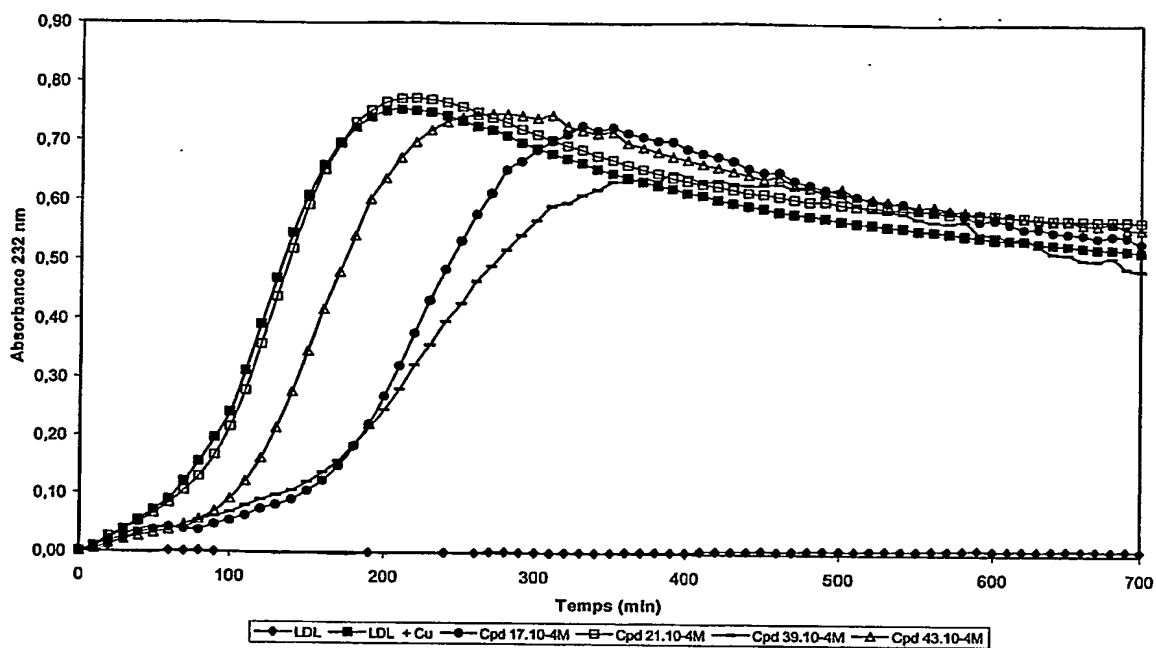


Figure 8a

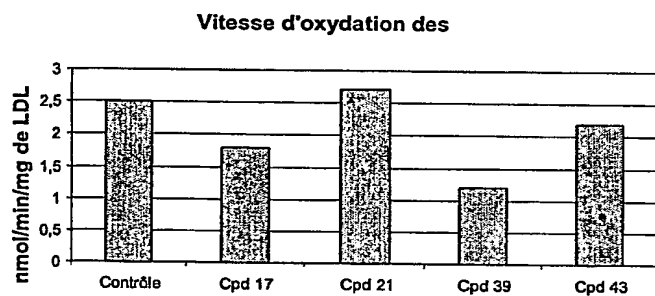


Figure 8b

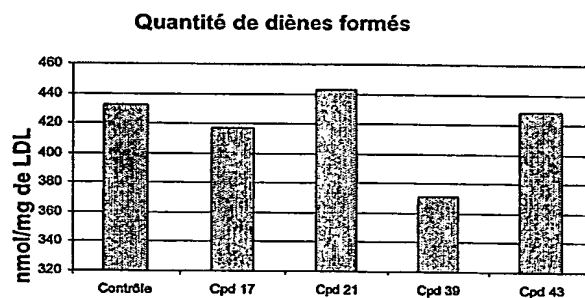
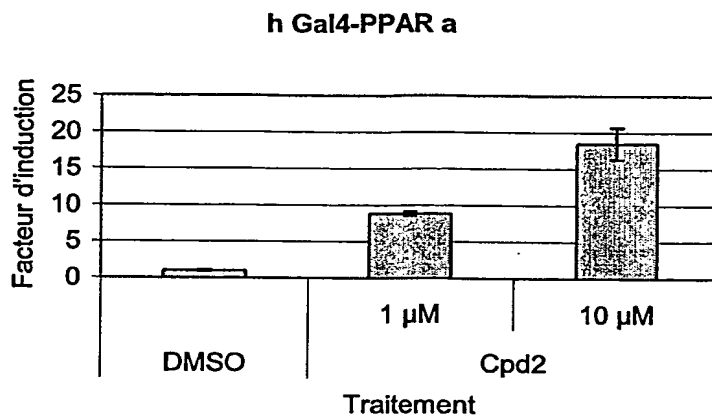
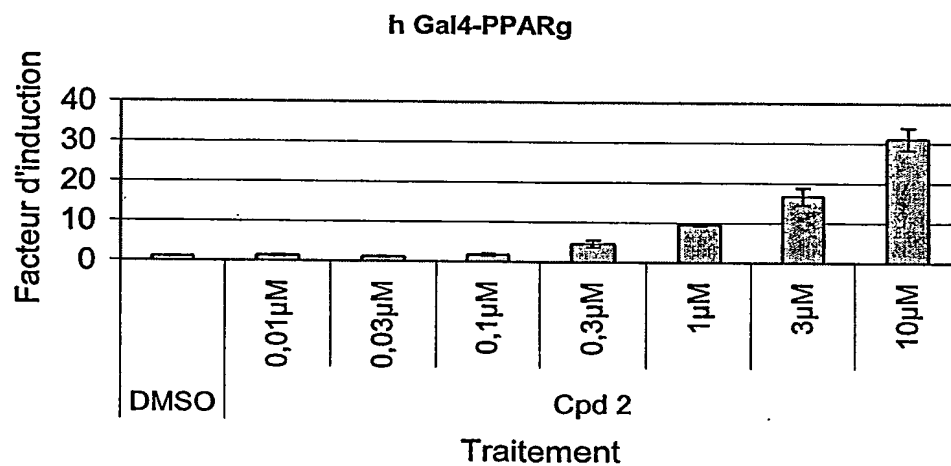


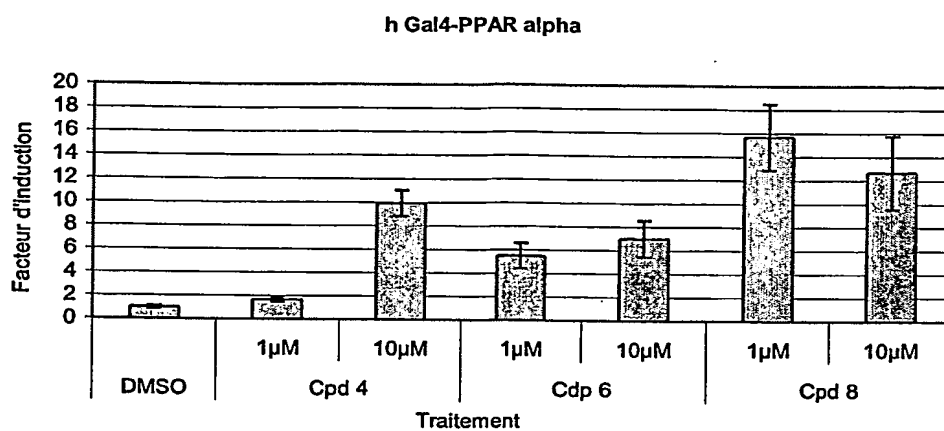
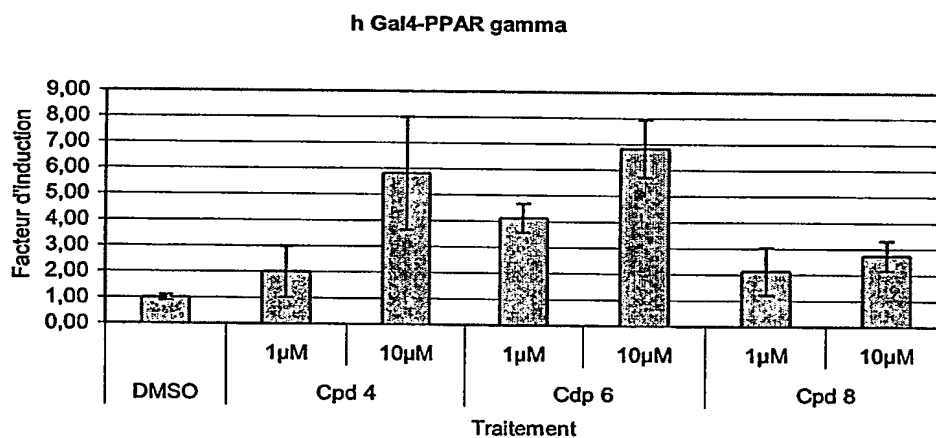
Figure 8c



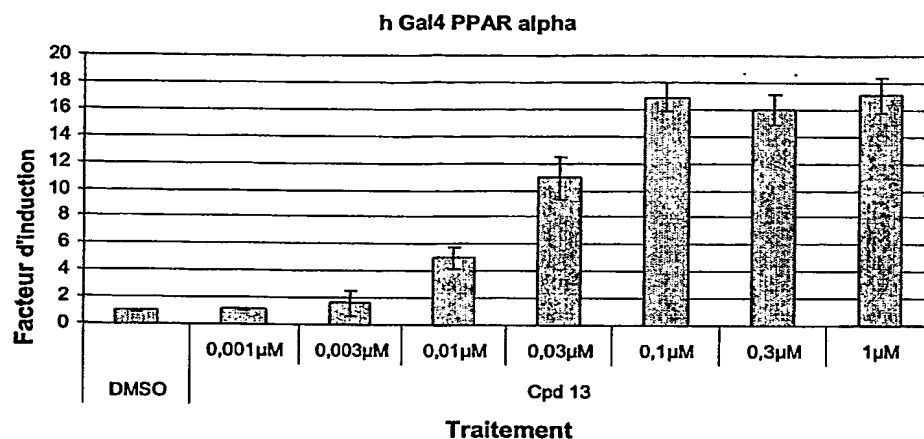
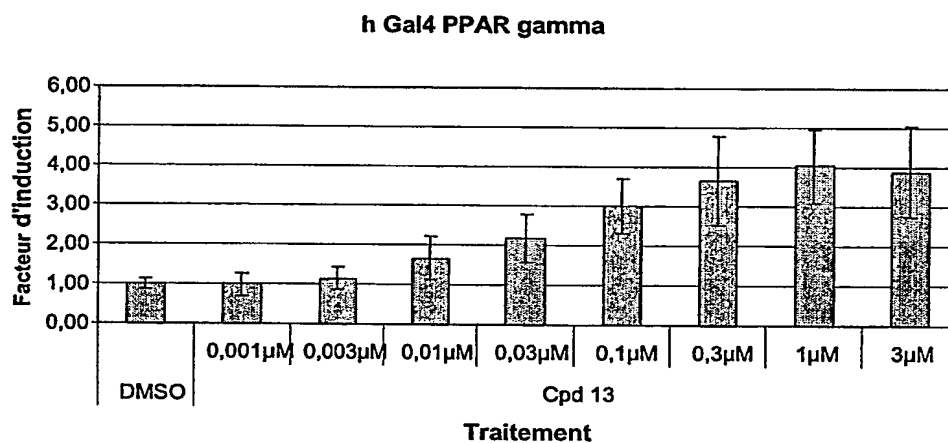
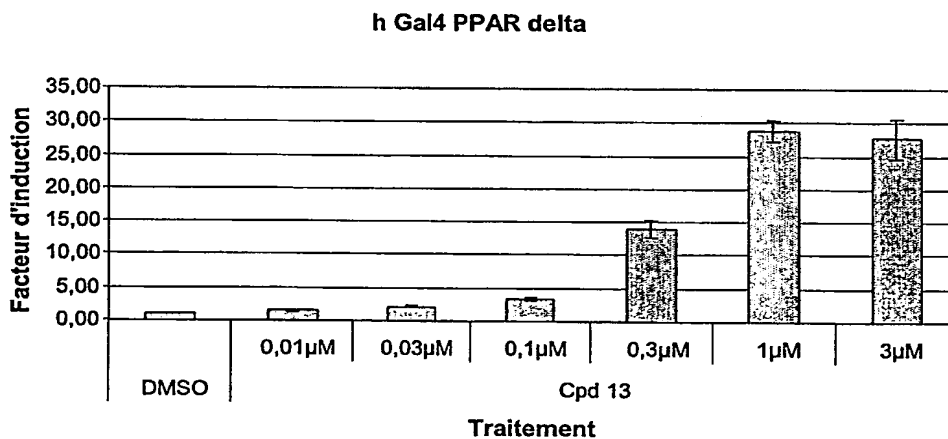
9/24

Figure 9a - PPAR  $\alpha$ Figure 9b - PPAR  $\gamma$

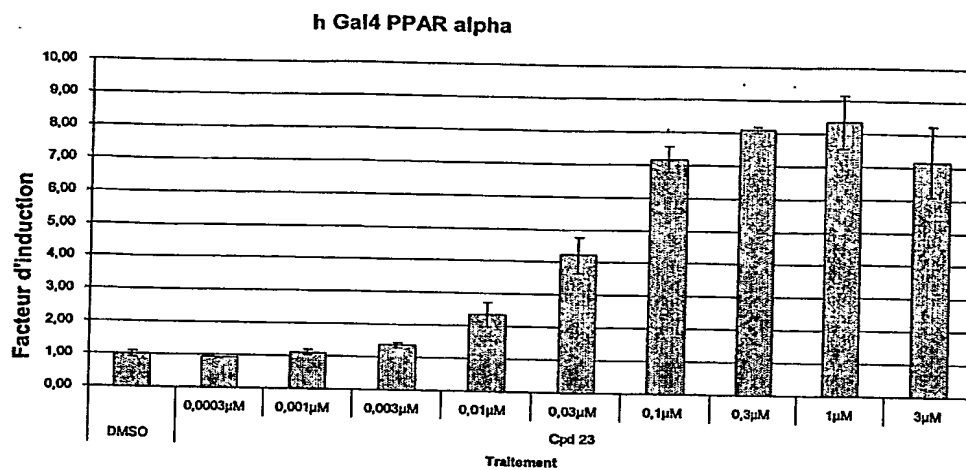
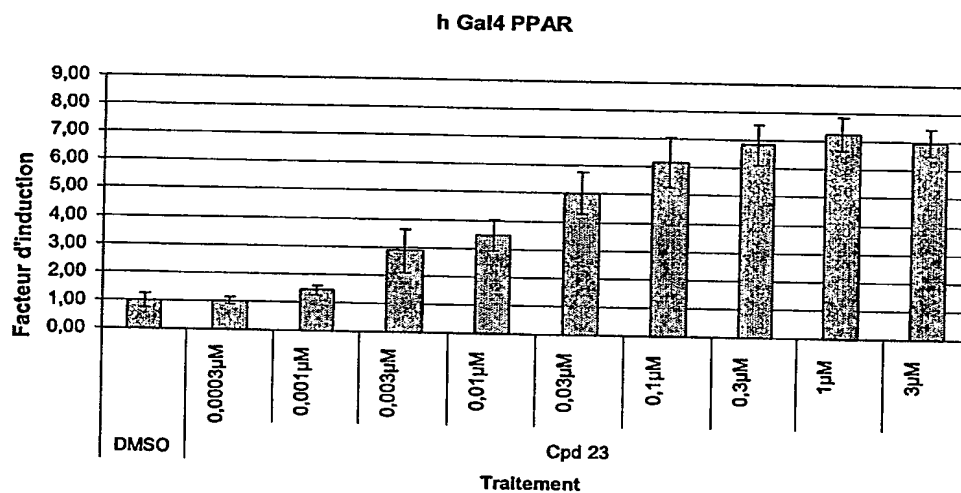
10/24

Figure 10a - PPAR $\alpha$ Figure 10b - PPAR $\gamma$

11/24

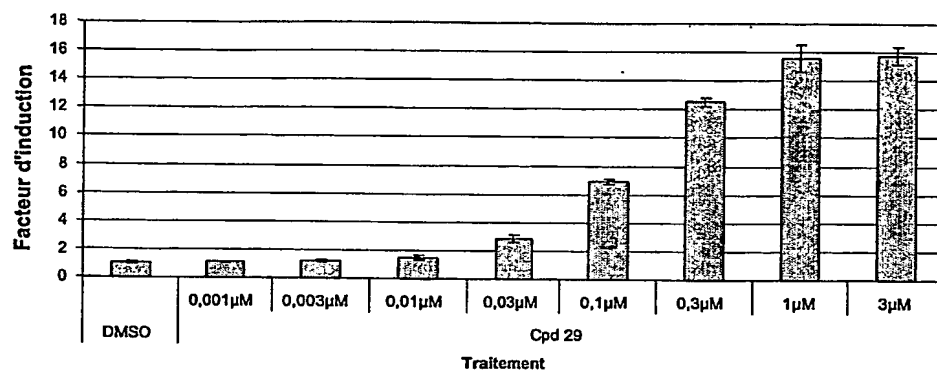
Figure 11a - PPAR $\alpha$ Figure 11b - PPAR $\gamma$ Figure 11c - PPAR $\delta$

12/24

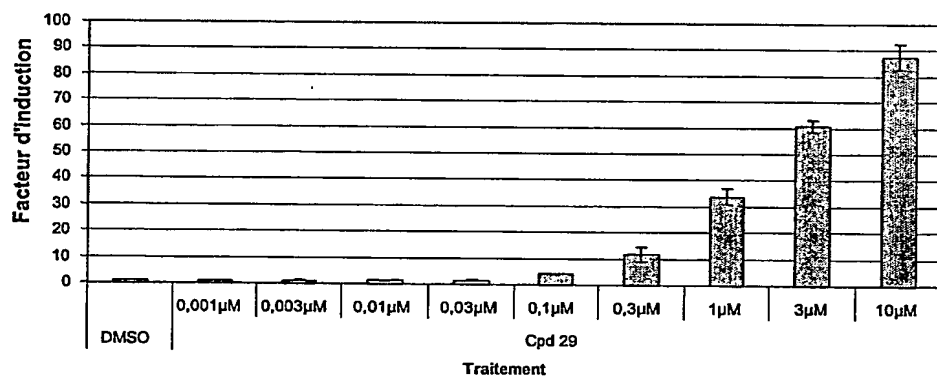
Figure 12a - PPAR $\alpha$ Figure 12b - PPAR $\gamma$

13/24

h Gal4 PPAR alpha

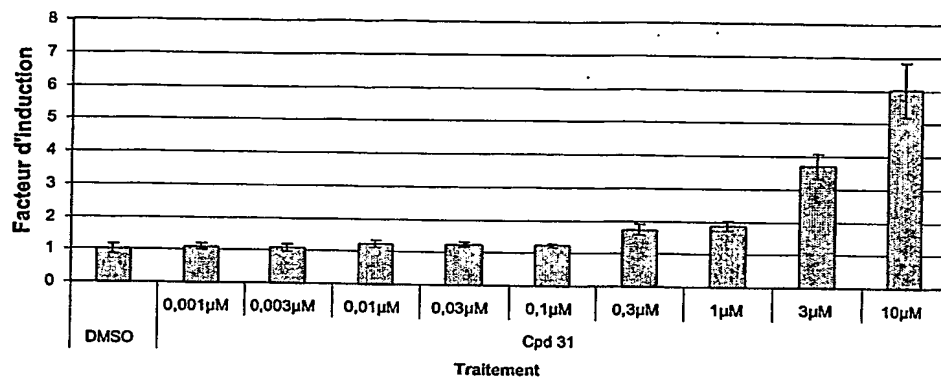
Figure 13a - PPAR  $\alpha$ 

h Gal4 PPAR

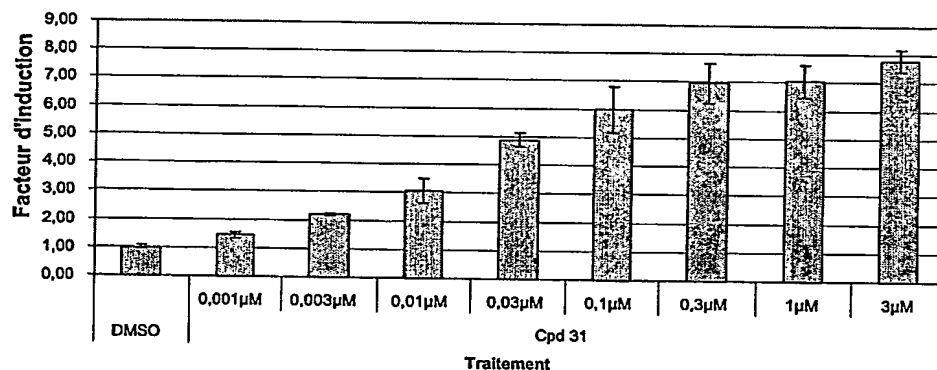
Figure 13b - PPAR  $\delta$

14/24

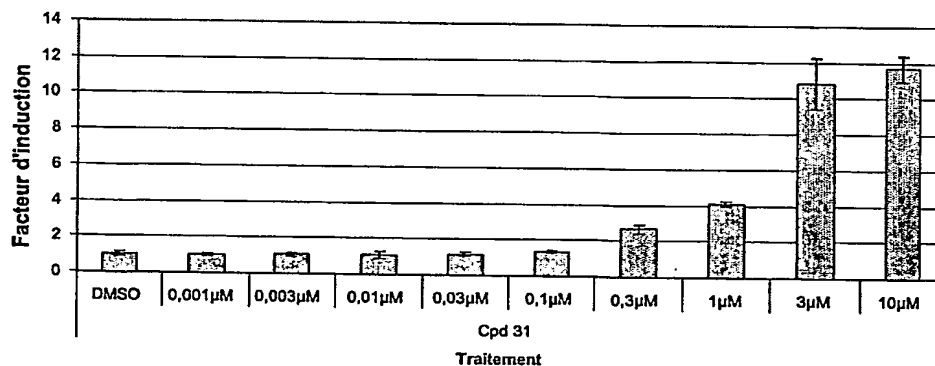
h Gal4 PPAR

Figure 14a - PPAR $\alpha$ 

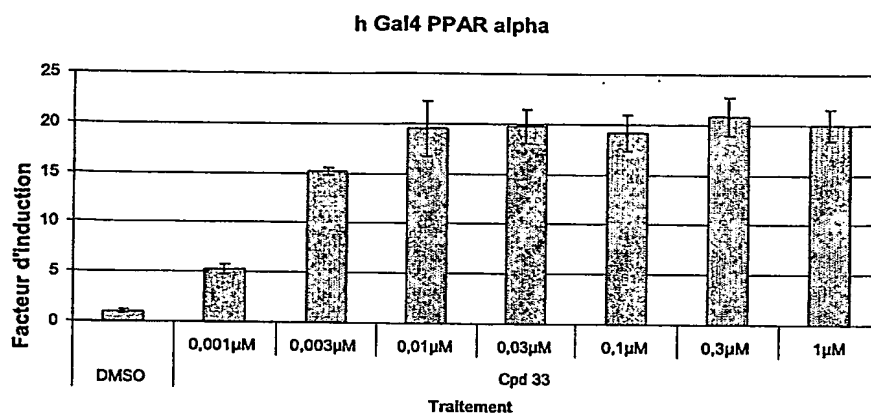
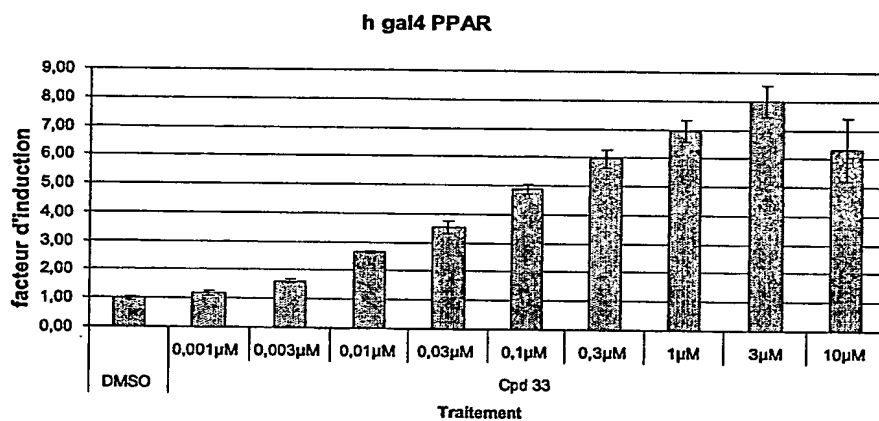
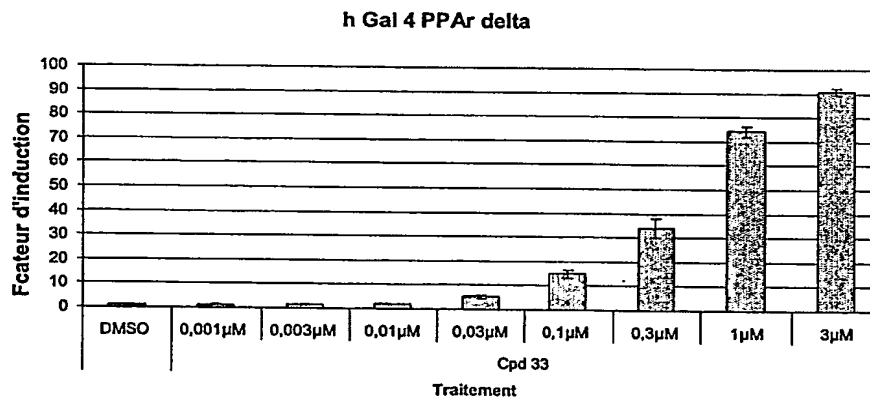
h Gal4 PPAR gamma

Figure 14b - PPAR $\gamma$ 

h Gal4 PPAR delta

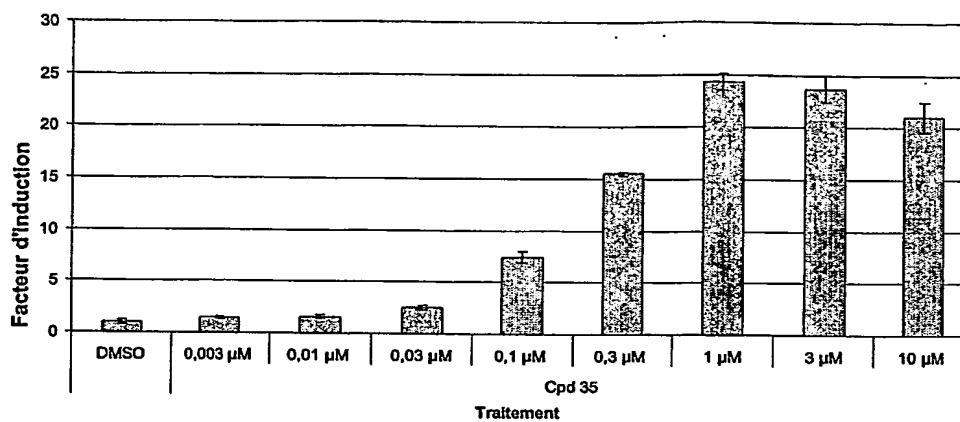
Figure 14c - PPAR $\delta$

15/24

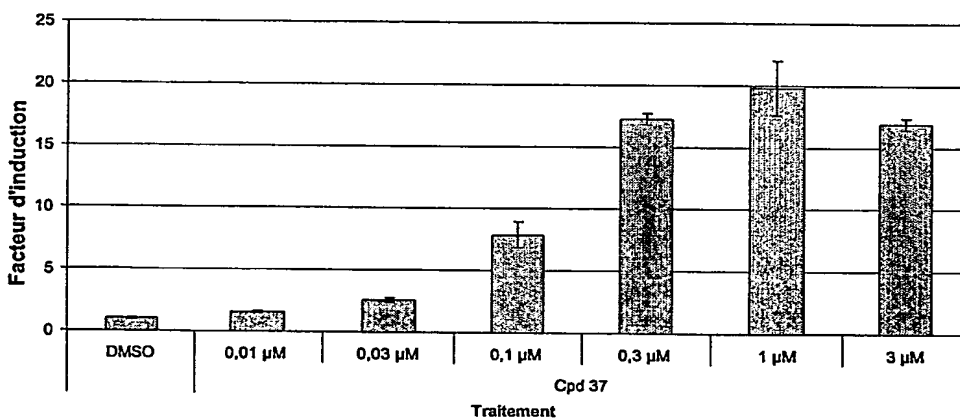
Figure 15a - PPAR $\alpha$ Figure 15b - PPAR $\gamma$ Figure 15c - PPAR $\delta$

16/24

h Gal4 PPAR

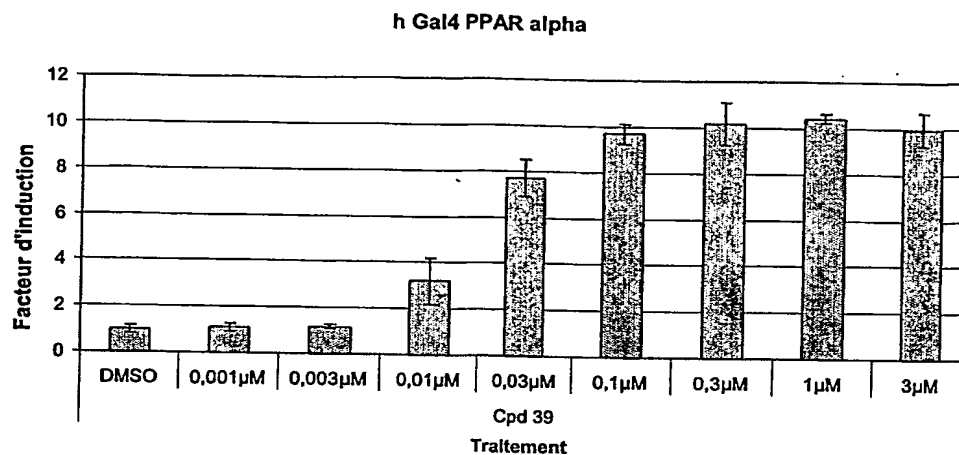
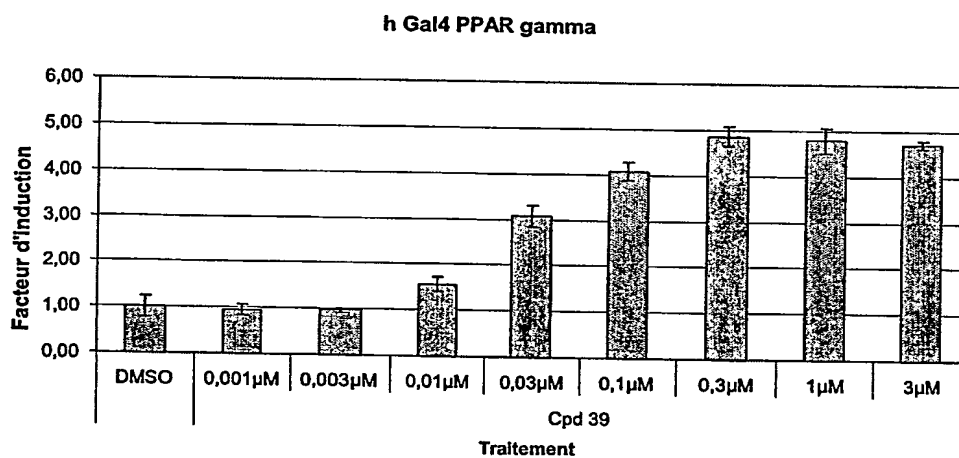
Figure 16a - PPAR $\alpha$ 

h Gal4 PPAR alpha

Figure 17a - PPAR $\alpha$



17/24

Figure 18a - PPAR $\alpha$ Figure 18b - PPAR $\gamma$

18/24

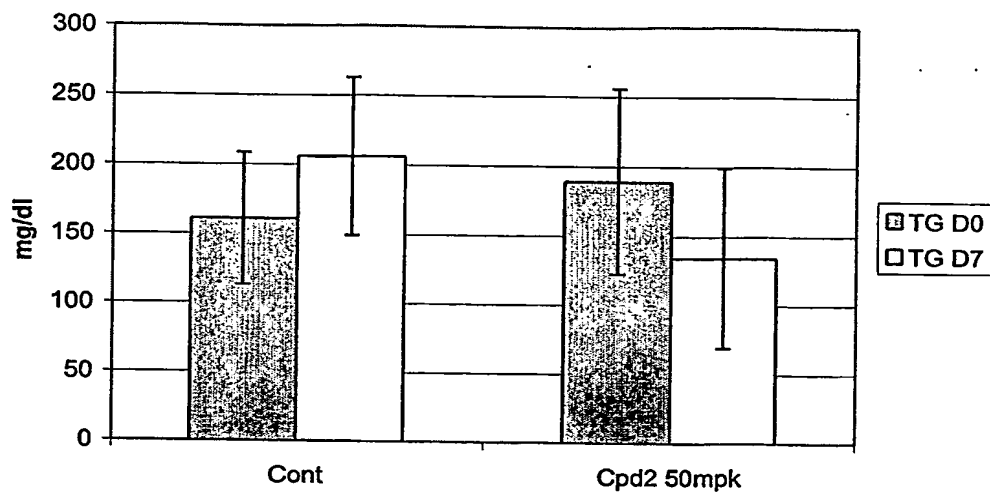


Figure 19a - Triglycérides totaux

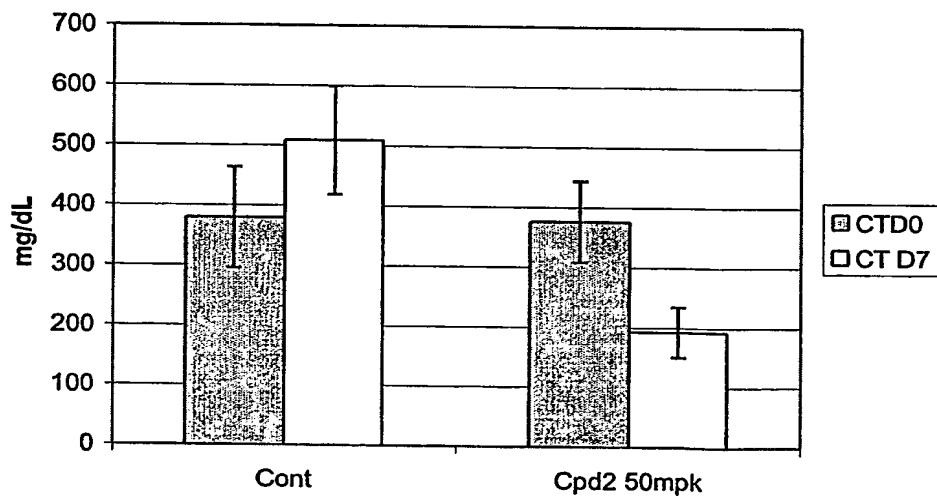


Figure 19b - Cholestérol total

19/24

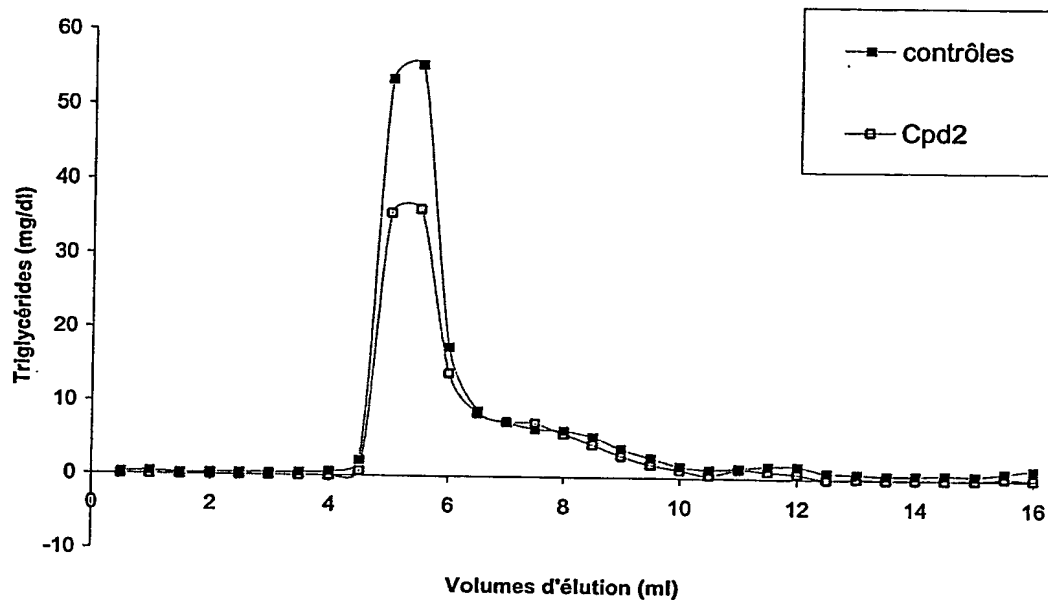


Figure 19c - Répartition des triglycérides

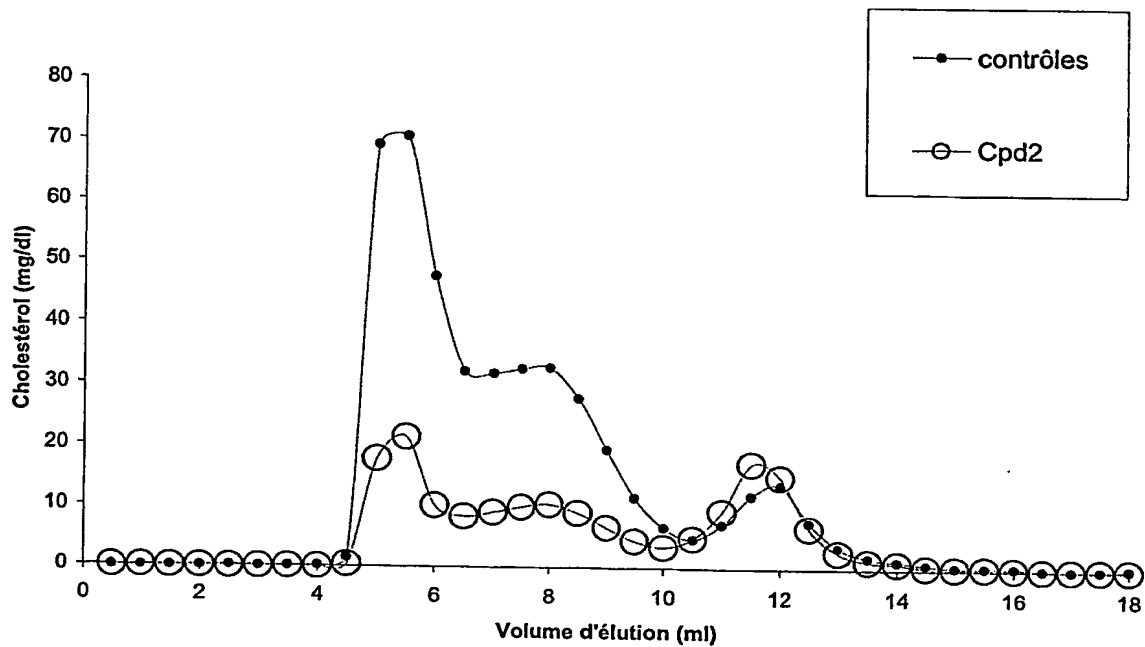
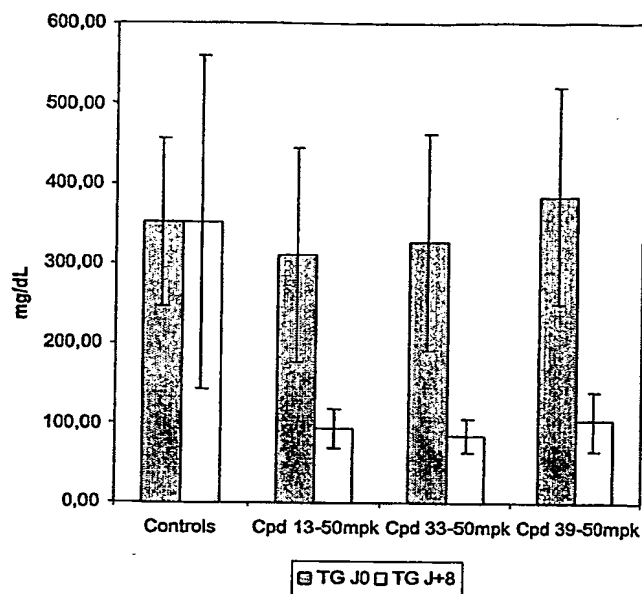
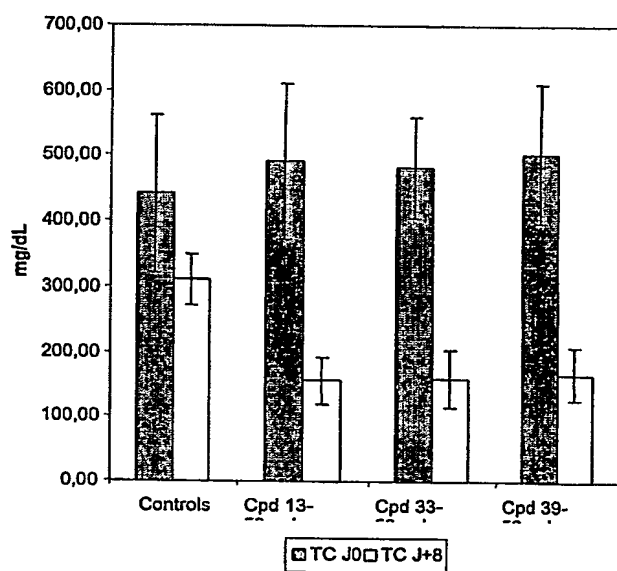


Figure 19d - Répartition du Cholestérol

**Figure 20a - Triglycérides totaux****Figure 20b - Cholestérol total**

21/24

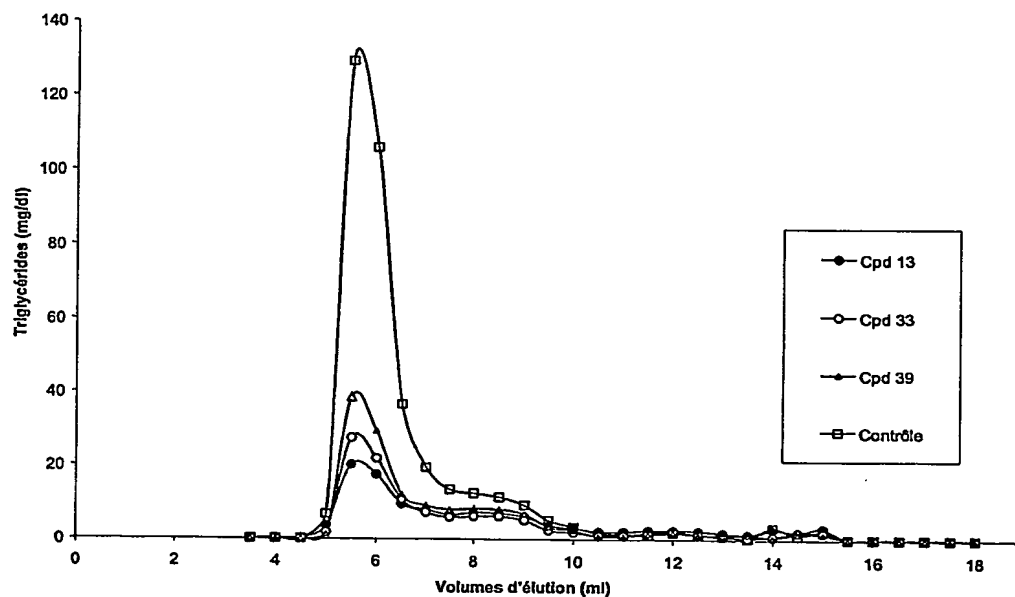


Figure 20c - Répartition des triglycérides

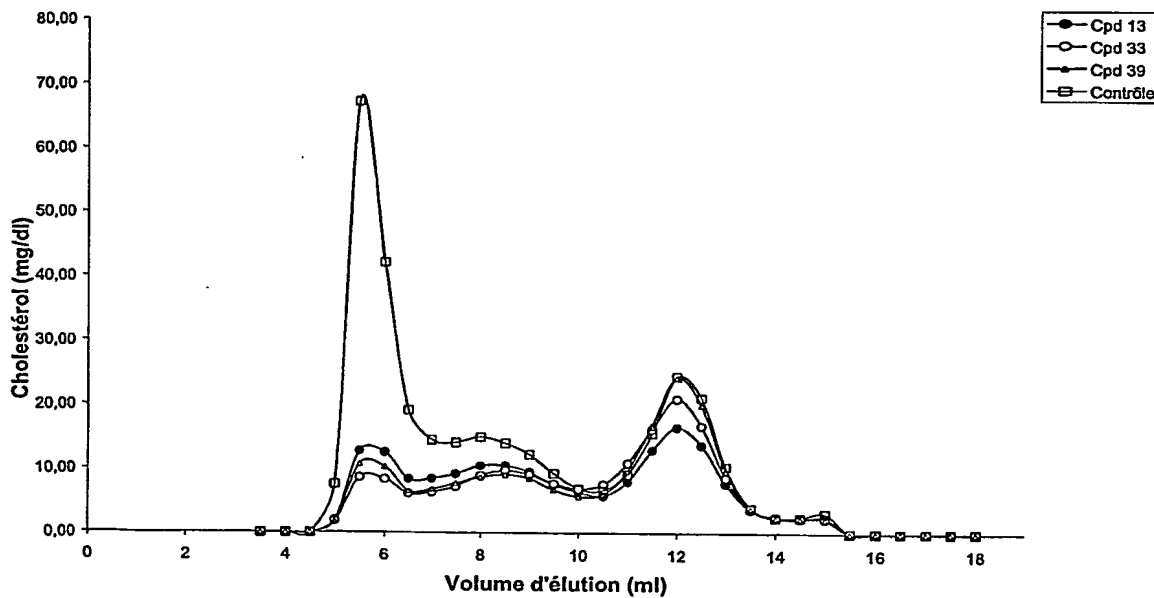


Figure 20d - Répartition du Cholestérol

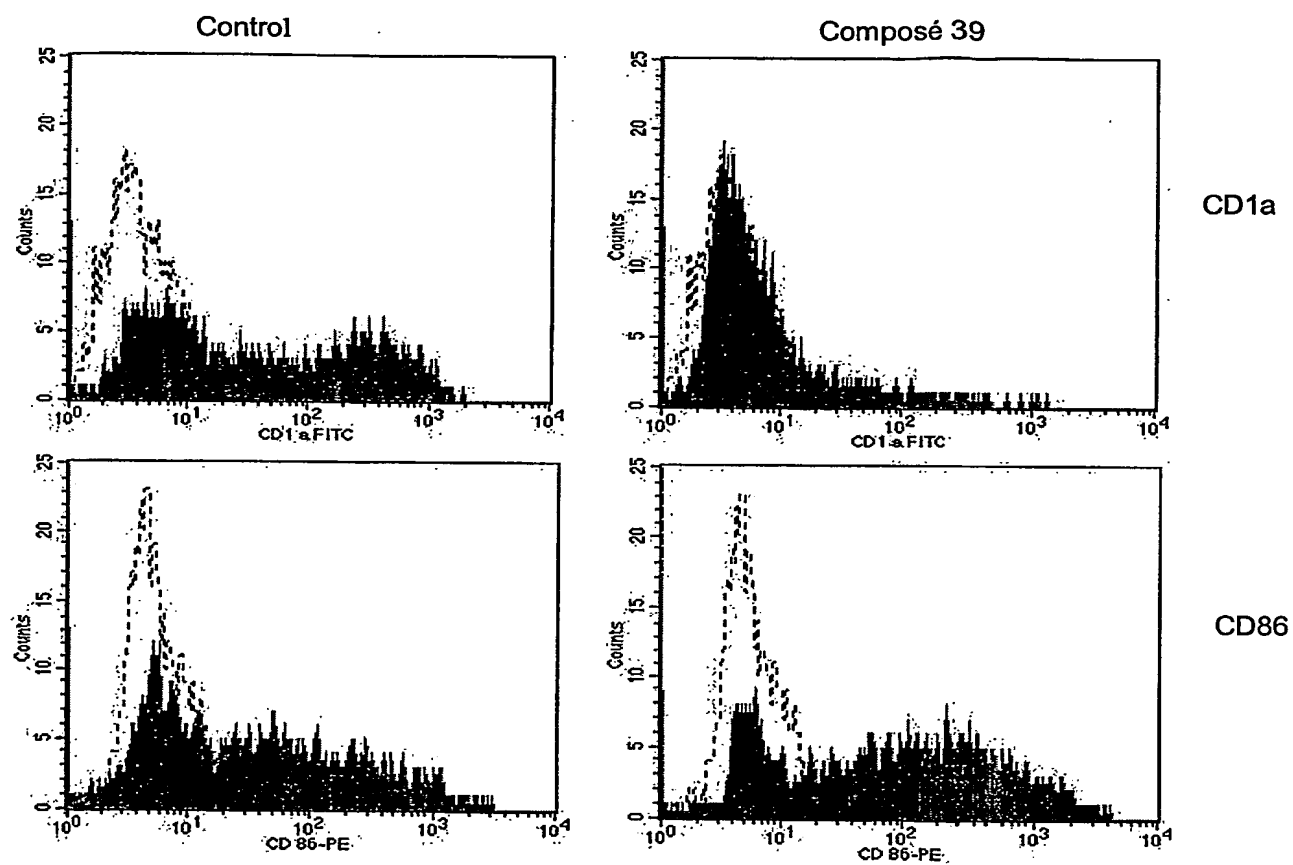


Figure 21

23/24

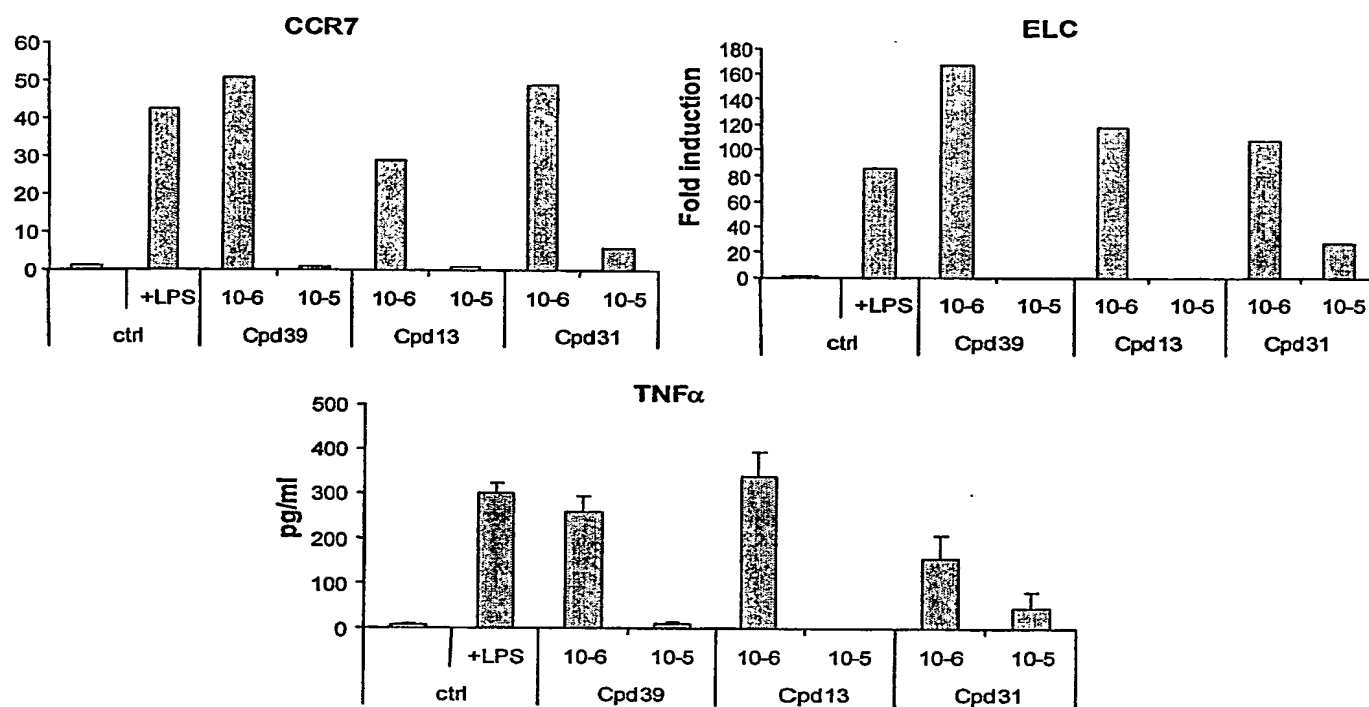


Figure 22

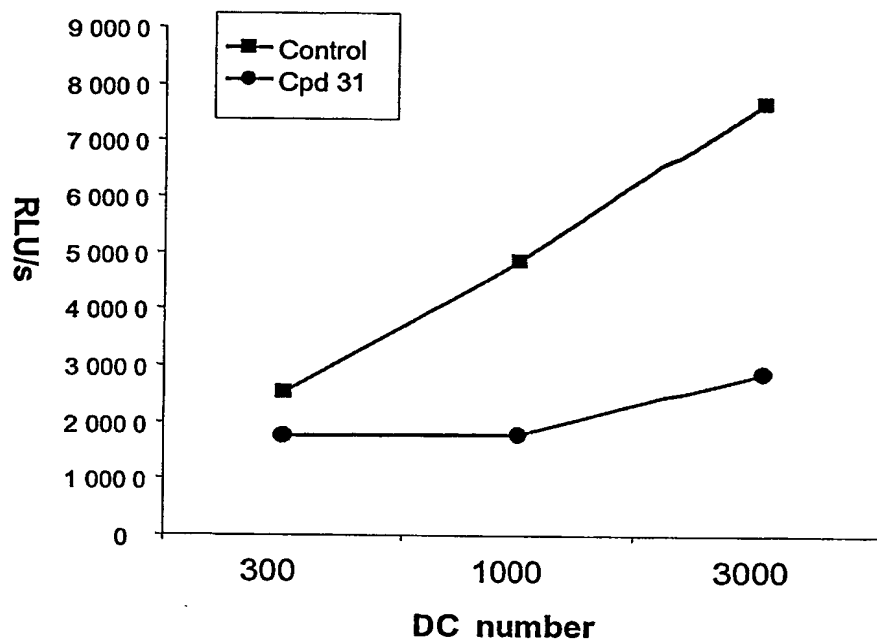


Figure 23